

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACIÓN (HIDROLOGÍA
MÉDICA)**



TESIS DOCTORAL

**Influencia de los tratamientos antirresortivos en la evolución de la masa ósea y
tasa de fractura de pacientes sometidos a trasplante cardiaco**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

María Lourdes Gil Fraguas

Directores

Federico Hawkins Carranza
Enrique Robles Gómez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Física y de
Rehabilitación. Hidrología Médica**



**INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS
ANTIRRESORTIVOS EN LA EVOLUCIÓN
DE LA MASA ÓSEA Y TASA DE FRACTURA
DE PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE CARDIACO**

TESIS DOCTORAL

M^a LOURDES GIL FRAGUAS

MADRID, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Física y de
Rehabilitación. Hidrología Médica**



**INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS
ANTIRRESORTIVOS EN LA EVOLUCIÓN
DE LA MASA ÓSEA Y TASA DE FRACTURA
DE PACIENTES SOMETIDOS A
TRASPLANTE CARDIACO**

TESIS DOCTORAL

M^a LOURDES GIL FRAGUAS

Directores de Tesis

Profesor Federico Hawkins Carranza

Profesor Enrique Robles Gómez

MADRID, 2014



Don Federico Hawkins Carranza, Catedrático de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

CERTIFICA:

Que Dña. MARIA LOURDES GIL FRAGUAS, ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación titulado: " INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIRRESORTIVOS EN LA EVOLUCION DE LA MASA OSEA Y TASA DE FRACTURA DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO" para optar al grado de Doctor por esta Universidad.

En dicho trabajo se ha efectuado un estudio prospectivo exhaustivo de pacientes con trasplante cardíaco y osteoporosis, en los que se ha investigado diferentes formas de tratamiento con antirresortivos, su composición en densidad mineral ósea , diferentes elementos hormonales y biomarcadores del remodelado óseo. Así mismo se han analizado los efectos sobre estos parámetros de otros factores de riesgo de pérdida de masa ósea, como la edad, sexo y tratamiento inmunosupresor.

Con una metodología correcta y precisa, un diseño adecuado y una revisión bibliográfica impecable, Doña Mª Lourdes Gil Fraguas, aporta en este trabajo elementos novedosos que contribuyen a conocer y esclarecer los fundamentos de la afectación regional diferencial de la masa ósea, en función del tiempo de evolución de la enfermedad y transcurrido postransplante, asimismo como de los resultados del tratamiento con fármacos frenadores de esta importante pérdida ósea.

Madrid, veintinueve de noviembre de dos mil catorce

Una firma manuscrita en tinta, que parece ser 'F. Hawkins'.

Fdo. Prof. Dr. Federico Hawkins Carranza
Director de la Tesis



Don Enrique Robles Gómez, Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA:

Que Dña. MARIA LOURDES GIL FRAGUAS, ha realizado bajo su dirección un trabajo de investigación titulado: " INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS ANTIRRESORTIVOS EN LA EVOLUCION DE LA MASA OSEA Y TASA DE FRACTURA DE PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CARDIACO" para optar al grado de Doctor por esta Universidad.

En dicho trabajo se ha efectuado un estudio prospectivo en pacientes con trasplante cardíaco, evaluando la efectividad de varios tratamientos antirresortivos en la enfermedad metabólica ósea. Con un análisis detallado sobre sus efectos en la densidad mineral ósea, marcadores de remodelado óseo y tasa de fracturas, realizando un profundo análisis de los factores de riesgo de fractura vertebral en estos pacientes.

Este trabajo reúne los criterios científicos y formales para ser presentado y defendido como tesis doctoral.

Madrid, veintinueve de noviembre de dos mil catorce

Fdo. Prof. Dr. Enrique Robles Gómez
Director de la Tesis

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Federico Hawkins por aceptar la dirección de esta tesis, por su asesoramiento en el desarrollo de este trabajo y por mantener su apoyo a lo largo de estos años.

Al Profesor Enrique Robles, codirector de esta tesis, de quien he recibido valiosos consejos en el plano laboral y personal.

A Agustín de la Cámara, Javier de la Cruz, y David Lora por su indispensable ayuda en el análisis estadístico y su apoyo humano y profesional.

Al Servicio de Endocrinología del Hospital Doce de Octubre. Al Dr Esteban Jodar, por su apoyo asistencial y científico en este tiempo y a Delfina Puente, técnico de Densitometría.

Al Dr Juan Carlos Atance, y a la Dra Susana Luengo, Director Médico y Subdirectora del Hospital Universitario de Guadalajara, sin cuya insistencia no hubiera sido posible terminar esta tesis.

A mis compañeros del Servicio de Rehabilitación del Hospital Doce de Octubre, en especial al Dr JesusVara y a la Dra Esperanza de Carlos, al primero por los años de trabajo en colaboración para el seguimiento de los pacientes de este estudio, y a la Dra de Carlos por creer en mí.

Al equipo de la Unidad de Trasplante cardiaco, en especial al Dr Miguel Ángel Gómez al Dr Juan Delgado, y a la Dra Pilar Escribano por su excelente labor. Fue un placer trabajar con ellos estos años. A Fernando Gil, enfermero de la Unidad, que me ha soportado, y sin cuya ayuda asistencial no hubiera podido realizar este trabajo. Y por supuesto a los pacientes motivo este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario de Guadalajara, en especial a la Dra Henar Alvaro, al Dr Santiago Andrés y a la Dra Inmaculada Salcedo, que han posibilitado este último “empujón”.

A todos aquellos, sin cuya labor diaria y anónima, no se hubiera podido realizar este trabajo.

A mi hermana Sara, por su incondicional apoyo e inestimable ayuda. A mis padres que, con su trabajo, labraron mi futuro.

En especial, a mis hijos y a mi marido por las “horas robadas”.

A Juan Pablo

Si tú no estás aquí...

ÍNDICE

RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN.	7
1 OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN GENERAL	8
1.1 DEFINICIÓN	8
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	10
1.3 ETIOPATOGENIA	11
1.3.1 Remodelado óseo	12
1.3.2 Regulación del Remodelado Óseo	17
1.3.3 Evolución de la Masa Ósea	21
1.4 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO	23
1.4.1 Factores Genéticos	25
1.4.2 Edad y Sexo	28
1.4.3 Variables Antropométricas	28
1.4.4 Densidad Mineral Ósea	28
1.4.5 Fractura Osteoporótica Previa	29
1.5 CLASIFICACIÓN	29
1.5.1 Osteoporosis Primaria	29
1.5.2 Osteoporosis Secundaria	30
1.6 DIAGNÓSTICO	36
1.6.1 Diagnóstico por Imagen de la Fractura Osteoporótica	36
1.6.2 Métodos de Cuantificación no invasiva de la Masa ósea. Densitometría Ósea	39
1.6.3 Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo	43
1.7 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS	48
1.7.1 Ejercicio Físico	48
1.7.2 Tratamiento Farmacológico	49
2 OSTEOPOROSIS EN EL TRANSPLANTE CARDIACO.	58
2.1 GENERALIDADES DEL TRASPLANTE CARDIACO	58
2.1.1 Recuerdo Histórico	58
2.1.2 Situación del trasplante cardiaco en el momento de nuestro trabajo	59
2.1.3 Actividad trasplantadora en el Hospital 12 de Octubre	60
2.1.4 El candidato a trasplante cardiaco	61

2.1.5 Perfil del paciente trasplantado.	62
2.1.6 Inmunosupresión el trasplante cardiaco	64
2.1.7 Rechazo	66
2.2 ALTERACIONES DE LA MASA ÓSEA EN TRASPLANTE CARDIACO.	67
2.2.1 Efectos óseos de las drogas inmunosupresoras	69
2.2.2 Densidad Mineral ósea en Trasplante Cardiaco	73
2.2.3 Fracturas en trasplante cardiaco	74
2.2.4 Marcadores del remodelado óseo en trasplante cardiaco	75
2.2.5 Mecanismos de la pérdida ósea postrasplante	76
2.2.6 Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea en trasplante cardiaco	79
 II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	 86
 III. MATERIAL Y MÉTODOS.	 88
1 DISEÑO DEL ESTUDIO	88
2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	88
3 RECOGIDA DE DATOS	92
4 MÉTODOS	95
4.1 VARIABLES ANALÍTICAS	95
4.2 MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA. DENSIDAD MINERAL ÓSEA	99
4.3 RADIOLOGÍA DE COLUMNA DORSO-LUMBAR	103
4.4 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	104
5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	104
 IV. RESULTADOS.	 106
1 MUESTRA	106
1.1 ESTUDIO TRANSVERSAL.	106
1.1.1 Variables Demográficas. Antropométricas. Cardiopatía pretrasplante.	106
1.1.2 Variables Analíticas.	110
1.1.3 Hormonas Calcitropas y Marcadores de Remodelado Óseo.	110
1.1.4 Densidad Mineral Ósea.	112
1.1.5 Fármacos Inmunosupresores	114

1.2 ESTUDIO LONGITUDINAL. EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA GLOBAL Y POR SEXO.	115
1.2.1 Variables Antropométricas.	115
1.2.2 Episodios de Rechazo.	115
1.2.3 Bioquímica Elemental. Hormonas Calciotropas y Marcadores de Remodelado Óseo.	115
1.2.4 Evolución de la densidad mineral ósea.	124
1.2.5 Dosis de Inmunosupresores	133
2 ANÁLISIS DEL ESTUDIO POR TRATAMIENTO	135
2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES	135
2.1.1 Variables demográficas, antropométricas, cardiopatía pretrasplante por grupo de tratamiento.	135
2.1.2 Variables analíticas elementales, basales, por tratamiento.	138
2.1.3 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo, basales, por tratamiento.	138
2.1.4 Densidad mineral ósea, basal, por tratamiento	139
2.2 ESTUDIO LONGITUDINAL POR TRATAMIENTO	140
2.2.1 Evolución de la DMO	140
2.2.2 Bioquímica Elemental.	156
2.2.3 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.	157
2.2.4 Dosis de inmunosupresores	162
2.2.5 Episodios de rechazo	163
3 COMPLICACIONES ÓSEAS	164
3.1 DESCRIPTIVO	164
3.1.1 Fracturas vertebrales.	164
3.1.2 Fracturas no vertebrales	166
3.1.3 Necrosis avascular de cadera	166
3.2 CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRES DE FRACTURA	167
3.3 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON FRACTURAS VERTEBRALES	171
3.3.1 Características generales.	171
3.3.2 Densidad Mineral Ósea	173
3.3.3 Bioquímica elemental y marcadores de remodelado óseo	174
3.3.4 Fármacos Inmunosupresores	176
3.4 PREDICTORES DE FRACTURAS VERTEBRALES	177

V. DISCUSIÓN	185
1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	185
2 ESTUDIO ANALÍTICO ELEMENTAL	186
3 HORMONAS CALCITROPAS: PTH Y 25 OH VITAMINA D	187
4 MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO	188
4.1 MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA	188
4.2 MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA	189
5 DENSIDAD MINERAL ÓSEA	191
6 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA DMO, MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y HORMONAS CALCITROPAS POR TRATAMIENTO	193
6.1 DENSIDAD MINERAL ÓSEA	193
6.2 PARÁMETROS ANALÍTICOS ELEMENTALES, HORMONAS CALCITROPAS Y MARCADORES ÓSEOS	197
7 RESULTADOS DE OTROS TRABAJOS.	199
8 INMUNOSUPRESORES	202
9 FRACTURAS	204
9.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE FRACTURAS	204
9.2 INCIDENCIA DE FRACTURAS Y TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO	205
9.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON FRACTURAS INCIDENTES.	206
9.4 FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL POSTRASPLANTE CARDIACO.	207
VI. CONCLUSIONES.	213
VII. BIBLIOGRAFÍA.	215

RESUMEN

Title: Effect of antiresorptive treatment in bone mass evolution and in bone fractures rates of patients with heart transplantation.

Heart transplantation (HT) is a well-established procedure in the treatment of end-stage heart diseases. Improved outcome for these patients has allowed us to study some of the latter complications that appear in the postransplantation follow-up. One of these is metabolic bone disease (osteoporosis) which can hinder their long-term survival and quality of life. There are a number of risk factors contributing to bone loss in these patients: hypogonadism, vitamin D deficiency, malabsorption, low body weight, low level of physical activity before HT and immunosuppressive therapy after HT.

Currently the management of these patients includes vitamin D replacement, calcium per os and treatment of bone loss with drugs with different efficacy. It has been described that heart transplant receptors can have a low bone mass before organ transplantation (8%-23% osteoporosis and 40-50% of osteopenia) with a multifactorial etiology that is characterized by a fast bone loss in early postransplantation period (20% in lumbar spine and 9,3% in femoral neck) with a great rate of fractures (18-53%). The pathogenesis of this postransplantation osteoporosis is complex and not well known. Therefore it is necessary to look for prevention strategies and also for therapies to be given in patients waiting to surgery, and for the patients after the organ transplantation.

Up to now, there have been several advances in the knowledge of pharmacotherapy of osteoporosis, but we are still investigating the best drug to be used in these patients, evaluating side effects, when to initiate treatment and finally the time it should be given.

Also there seems to be very few studies regard fractures in the immediate postransplant period in these patients, and there is an effort to identify risk factors that could help to predict the risk of fracture in heart transplantation patients. Given the characteristics of these patients with several simultaneous therapies (glucocorticoids, immunosuppressors, etc.) is necessary and difficult the consideration and evaluation of efficacy of new antiresorptive drugs.

Also, we have found few scarcely Studies that analyze bone mineral alteration in our Spanish heart transplantation patients (Garcia Delgado I, 1997; Garcia Delgado I 2000, Luances MG, 2007). We have not found any study of bone loss prevalence; the changes induced in this condition in bone mass, and in the individualization and characterization of which patients with these conditions have a greater risk of fracture before and after transplantation, and with antiresorptive therapy.

Hypothesis

The antiresorptive therapy can reduce bone loss and fracture incidence in the posttransplantation period of patients with heart organ transplant.

Objectives:

I.-Main objectives:

1. Evaluate the effectivity of several antiresorptive therapies (calcitonin, etidronate and alendronate) in bone mass measured by bone densitometry, and fracture rate (radiography) in a population of patients since surgery for heart transplant.
2. Characterize risk patients with high risk of fracture after the heart transplantation is performed (two years).

II.- Secondaries objectives.

1. To study bone mineral density and the prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients with heart transplantation.
2. To determine the bone mineral density changes during the 2 years of follow up in patients with heart transplantación.
 - 2.1 Analyze total bone mass, and according to sex and adjusted for the different treatment in lumbar spine, femoral neck, hip trochanter and intertrochanterea areas.
 - 2.2 Evaluate percent of changes in bone loss according to the type of therapy.
3. To analyze the effect antiresorptive therapies in bone markers and upon calciotropic hormones, in the two years after heart transplantation.

Designa:

We have studied 222 receptors of heart transplantation. All patients were treated with calcium and vitamin D supplements (1000mg/día de Calcium carbonate and 800 IU of Vitamin D₃). Patients with severe deficit of 25 OH vitamin D were given a previous treatment with 25-hidroxyvitamina D (Hydroferol, 16.000 UI/weekly) to restore normal deposits and blood levels). Patients with low bone mass (osteopenia and osteoporosis) were alternative and randomly distribute in different groups of treatment. 42 were treated with 200UI daily of calcitonin; 33 with 400mg cyclic etidronate; 45 patients were given alendronate 10mg/daily or equivalent. 102 patients were included in the control group of reference that were treated only with calcium and vitamin D at the same doses.

Basal blood control was performed, and also at 6, 12, 18 y 24 months. Bone mineral density (DXA) at lumbar spine and hip, was also done before and at 6, 12 y 24 months postransplantation. Radiology studies for fractures were done at 12 y 24 months or incidentally if there was a clinical suspicious of fracture.

Results.

In our sample, similar as described in others reports, male cases predominates with 85,6%. Media age was $52,41 \pm 9,95$ years. The etiology more frequently found was ischemic (>50% of the cases).

Medium time of evolution of the previous heart disease was high, having more than one year in approximately 70% of patients.

According to WHO criteria, and using T scores, in our population there was a spine lumbar osteoporosis of 19,02%, and osteopenia of 46,83%; we also found a high prevalence of osteoporosis at hip level, being at femoral hip of 23,41%, and of osteopenia of 53,66%. In our serie, 92,67% of patients had insufficient levels of 25 OH vitamin D₃ at the initial study, that were corrected at 6 months.

At two years of transplantation, bone mineral density at lumbar spine was reduced in -3,07% in the reference Group, -0,93% calcitonin group, +1,87 in the etidronate group and +4,95 alendronate treated group ($p<0,001$). After two years of therapy bone mineral density at total hip level had a reduction in all the study groups (-3,2% reference group, -3,6% in the calcitonin, -4,6% in the etidronate Group and -0,5% in the alendronate treated group, with significant differences at one year for the alendronate group ($p<0.001$). Also bone mineral density was reduced in all groups in femoral neck. Bone mineral density measurements were higher in the first six months posttransplantation at all levels, with a plateau between six months and one year, having therefore a certain recovery of bone loss.

In the initial period of heart transplantation we found a reduction of osteocalcin levels that were suppressed, and began therefore to increase, reaching significant higher levels between 6-12 months. Bone resorption markers (NTX, desoxypyridinolin and pyridinolin) were also found elevated at initial studies performed, remaining at levels higher than normality at the end of the study. The group of therapy with alendronate was the only with osteocalcin levels in the normal range during the study. Desoxypyridinolin levels were reduced to normal levels at 12 months, and NTX levels were found normal at 6 months.

We found that during the two years posttransplantation, 29 of patients (13%) had new vertebral fractures. The incidence of fractures in our samples in the first year posttransplantation was 11,7%. The 58,6% of fractures were registered in the first six months and 89,6% were found in the first year.

Fracture incidence was not different between groups in the two years of therapy but the alendronate group ($p>0,05$), had a lower incidence of fractures than the others group (6,7% for the alendronate group, 9% for the etidronate, 16,7% for the calcitonin group and 15,7% for the reference group).

Patients presenting a fracture during the two years of the study had higher age, and longer time of the cardiopathy pretransplantation ($p=0.001$; $p<0.01$), lower bone mineral density at lumbar spine and lower T-score regard the patients without fractures ($p=0.033$; $p=0.018$).

The percentage of bone loss in fractured patients in the first six months postransplantation is higher than patients without fractures, at the trochanter, intertrochanter and total femur ($p=0.038$; $p=0.035$; $p=0.02$). Patients that had prevalent fractures and had higher fracture incidence in the first six months postransplantation ($p=0.0436$).

We have not found significant differences between patients with and without fractures in the basal and accumulative dose of immunosuppressors at six months, although prednisone accumulative dose at six months was higher for patients with fracture ($p=0.0788$). Patients that had a fracture as a group had higher rejection episodes than the patients without fractures ($p=0.038$; 1.14 ± 1.30 fracture group vs. 0.59 ± 0.82 in the group without fractures).

After treatment adjustment for age in the multivariate analysis we found that the time of evolution of the cardiopathy, alkaline phosphatase in the first six months, steroids accumulated doses in the first six months, medium daily doses of prednisone at six months and rejection episodes increased the risk for fracture. Bone mineral density, Lumbar T score, and the increase of hip bone mineral density in total hip, trochanter and intertrochanter region, were the protective factors for vertebral fracture.

In Cox multivariate regression we found that variables that most independently predict elevated fracture rate were: no treatment with bisphosphonates, accumulated doses of prednisone at 6 months of transplantation, basal T score, years of evolution of the disease and age.

Conclusions

- Treatment with alendronate at a dose of 10 mg/daily or equivalents in patients with heart transplantation is associated with a significant increase in bone mineral density in lumbar spine, lower hip bone mineral density loss and also with a reduction of early bone turnover.
- The higher rate of fracture was found in the first year postransplantation. We found no differences between treatment groups in the vertebral fractures although the alendronate group presented a tendency to lower incidence ($p>0.05$), and patients in this group had fracture in the first three months

- Age, time of evolution of the cardiopathy, alkaline phosphatase increase in the first six months, accumulated doses of glucocorticoids in the six months and rejections events were factors that increased the risk of fractures.
- Bone mineral density, Lumbar T score and the increase in bone mineral density at 6 months posttransplantation at hip level, trochanter and intertrochanter area, were also protector factors for vertebral fracture.
- The variables that independently predict a greater rate of fractures were: not to be in the bisphosphonate treatment Group, accumulated doses of prednisone at 6 months, basal T score, years of evolution of the disease and age.
- The greater bone loss in receptors of the heart transplantation was found in the first 6 months in all regions, with a Plateau between six months and a year in lumbar spine, with a latter recovery. Loss of bone mass in femoral neck was found to continue for two years. This tendency is similar for both sexes.

I. INTRODUCCIÓN

El trasplante cardíaco ortotópico es actualmente una realidad terapéutica consolidada para pacientes en fase terminal de su enfermedad cardíaca (1) La aparición de los nuevos inmunosupresores, fundamentalmente la ciclosporina, permitieron un control satisfactorio del principal problema del trasplante: el rechazo del injerto. El gran logro que han supuesto dichos avances para la supervivencia de estos pacientes ha puesto por otra parte en evidencia otras complicaciones a largo plazo como es la osteoporosis, y su complicación, “las fracturas”, que van a afectar adversamente su calidad de vida (2,3).

Los receptores de trasplante cardíaco presentan una baja masa ósea pretrasplante de origen multifactorial, y una rápida pérdida de masa ósea en la fase temprana del trasplante con una alta tasa de fracturas (4,5). La patogénesis de la osteoporosis postrasplante es compleja y no bien conocida. La búsqueda de estrategias de prevención y tratamiento tanto en el periodo temprano postrasplante como en los pacientes que esperan trasplante y en los receptores a largo plazo, a pesar de los avances en los últimos años, no ha llevado a la comunidad científica a un consenso internecional sobre qué fármaco utilizar, cuándo iniciar el tratamiento y cuánto tiempo mantenerlo (6). Hay pocos estudios sobre la historia natural de las fracturas en estos pacientes y se sigue intentando identificar los factores que puedan predecir el riesgo individual de fractura. Escasos estudios analizan las alteraciones del metabolismo óseo en la población española de trasplantados cardíacos (7-9) .Tampoco hemos encontrado ningún estudio, en nuestro país, que estudie la prevalencia de osteoporosis, la evolución de pérdida de masa ósea, e intente caracterizar a los pacientes con mayor riesgo de fractura en una población española de trasplantados cardíacos antes y después del tratamiento con los nuevos antirresortivos.

1 OSTEOPOROSIS EN LA POBLACIÓN GENERAL

1.1 DEFINICIÓN

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente y uno de los mayores problemas de salud pública actualmente en todo el mundo, debido a los enormes costes sociales y económicos que genera.

Se define como una “enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a las fracturas” (10). Es un proceso en sí mismo asintomático cuya trascendencia estriba en la predisposición al desarrollo de fracturas. Esta predisposición es lo que conocemos como fragilidad, y esta fragilidad es el fenómeno central de la osteoporosis. Esto ha llevado a definir la osteoporosis como “una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea comprometida que aumenta el riesgo de fractura” (11). La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la densidad ósea y la calidad del hueso. Se entiende por calidad ósea el conjunto de factores determinantes de fragilidad ósea diferentes de la masa ósea. Son numerosos y heterogéneos, y se pueden agrupar 2 grandes apartados: en aspectos estructurales del hueso (macroarquitectura, y microarquitectura) y en las características del tejido óseo en sí mismo (mineralización, tasa de recambio óseo, microdaño, fibras de colágeno, osteocitos y cristales de hidroxapatita). La evidencia científica indica que la densidad de masa ósea (DMO) refleja solo un componente de la resistencia ósea (12). Pequeños cambios en la DMO no explican la reducción en el riesgo de fractura observado al iniciar un tratamiento antirresortivo, ya que se observan importantes reducciones del riesgo de fractura antes del pico de mejoría de la DMO (13,14).

La constatación de una menor masa ósea (cantidad de tejido óseo por unidad de volumen) y de una alteración de su microarquitectura requiere un diagnóstico histopatológico, con las dificultades que ello supone. Sin embargo, la reciente disponibilidad de técnicas no invasivas fiables y precisas para la medición del contenido mineral del hueso, ha permitido cuantificar de forma fiable la cantidad de tejido óseo. El contenido mineral o inorgánico del hueso (hidroxapatita, un material cristalino

compuesto por iones de calcio y fosfato), representa las dos terceras partes del peso seco del mismo. Ello ha determinado que en la práctica clínica los términos “masa ósea” y “contenido mineral óseo” se hayan asimilado, aunque no signifiquen lo mismo.

En 1994, un comité de expertos de la OMS recomendó utilizar la masa ósea para definir de forma operativa la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (15). La justificación principal de la modificación de los criterios diagnósticos de la osteoporosis se basó en la necesidad de identificar a los individuos con baja masa ósea antes de la aparición de la primera fractura. Según el criterio de la OMS, se considera la presencia de osteoporosis en aquellas mujeres con una densidad mineral ósea (DMO) menor de 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de mujeres jóvenes sanas, que coincide con el pico de masa ósea. La osteopenia viene definida por la presencia de una DMO entre -2,5 y -1 DE por debajo de la media de mujeres jóvenes sanas. Considerándose normal valores por encima de -1 (DE).

Este término densitométrico hace mención al contenido mineral óseo expresado por área (gramos / centímetro cuadrado). Así pues la DMO, integra no sólo la cantidad de contenido mineral del hueso sino también indirectamente la dimensión del hueso. Puede que la alta predicción de resistencia ósea por la DMO sea parcialmente explicada por esta integración indirecta de la talla ósea. (16).

Por otra parte, aunque la determinación de la masa ósea no evalúa la microarquitectura del hueso, diversos estudios prospectivos han establecido la utilidad de la misma como factor predictivo de la aparición de fracturas, siendo la magnitud media de asociación (riesgo relativo) de 1,5 a 3 veces para cada DE de reducción (17-20).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Utilizando los criterios de la OMS, el 30% de las mujeres postmenopáusicas de raza caucásica en EE.UU. tendría osteoporosis de cadera, columna lumbar o extremidad distal del radio. Esta cifra corresponde con el riesgo estimado de fractura osteoporótica en este grupo de mujeres. Dicho porcentaje se incrementa de forma exponencial con la edad, de forma que el 70% de las mujeres mayores de 80 años cumplirían criterios densitométricos de osteoporosis (21).

La prevalencia de osteoporosis analizada y derivada del estudio NHANES III (*National Health and Examination Survey III*) oscila entre un 13-18% en las mujeres y un 3-6% en los varones mayores de 50 años (22).

En nuestro país la prevalencia en la mujer de osteopenia en la columna lumbar es del 29,14% y la de osteoporosis es del 11,13%, siendo ésta en mujeres mayores de 50 años del 22,8%. En el cuello femoral la prevalencia global de osteopenia es del 30,49% y del 4,29% de osteoporosis, siendo del 9,1% en mayores de 50 años. La prevalencia de osteoporosis, bien en columna lumbar o cuello femoral, en mujeres mayores de 50 años es del 26,07% (23,24).

En la actualidad no se disponen datos tan precisos de la prevalencia de osteoporosis en varones, no obstante, puede afirmarse que una de cada tres fracturas osteoporóticas se produce en varoneses. En el estudio español reseñado previamente se observa que el 4,15% de la población masculina española tiene osteoporosis ya en columna lumbar o en cuello femoral, y un 0,1% tiene osteoporosis en ambos niveles (23).

La probabilidad de cualquier sujeto de padecer una fractura osteoporótica a lo largo de su vida es alta. En el estudio de Rochester (EEUU), se estimó que el riesgo de padecer una fractura de cadera para una mujer de raza blanca de 50 años era de 17,5%, 15,6% el riesgo de una fractura vertebral sintomática, y el 16% de padecer una fractura de extremidad distal de radio. Para los varones los riesgos correspondientes eran de 6%, 5% y 2,5% respectivamente (25).

Los datos de fracturas vertebrales son peor conocidos que los de cadera, ya que pueden cursar de forma silente. El estudio EVOS, evaluó de forma estandarizada la prevalencia de deformidades vertebrales en 36 centros Europeos, y en un total de 15570 hombres y mujeres mayores de 50 años (26). La prevalencia encontrada fue similar entre hombres y mujeres siendo del 20% utilizando el criterio de Eastell y del 12% con el de McCloskey (27,28). Se confirma la existencia de un incremento de la prevalencia con la edad, que es mayor en mujeres que en varones, aunque en el rango de 50-64 años los hombres tienen mayor prevalencia que las mujeres. En relación con el tipo de deformidad, la deformidad en cuña fue la más frecuente y aparecía sobre todo en la región torácica media y toracolumbar. El estudio EVOS también ha confirmado que la fractura vertebral incrementa el riesgo de nueva fractura vertebral en cinco veces y al doble el riesgo de fractura de cadera (29).

Las localizaciones más frecuentes de las fracturas son la cadera, las vértebras y el radio distal. Aunque son las fracturas de cadera las que conllevan mayor morbilidad y mortalidad, las vertebrales son las más prevalentes, pero sólo una de cada tres cursa con síntomas. Aunque se pensaba que tenían pocas repercusiones sobre la esperanza y la calidad de vida de los pacientes, algunos estudios, han demostrado un exceso de riesgo de muerte del 15% y un importante deterioro de la calidad de vida de las pacientes fracturadas (30).

1.3 ETIOPATOGENIA.

El fenómeno al que la osteoporosis debe su trascendencia patológica es la fractura. Por ello, la fisiopatología de la osteoporosis implica entre otros a los mecanismos que conducen a la fractura.

La densidad mineral ósea baja es la mejor variable predictiva aislada de fracturas. Por otra parte, hay factores óseos distintos de la masa ósea que también modifican la fragilidad del hueso, como por ejemplo las características de su arquitectura. Además de tener en cuenta otros factores de riesgo para la fractura como la edad o la presencia de fracturas previas (31). Finalmente, hay que tener en cuenta en el origen de las fracturas los factores extraóseos, como la tendencia a las caídas.

Una masa ósea baja puede deberse a que el valor máximo o pico de masa ósea alcanzado al completar el desarrollo fuera menor del esperado, o bien a que tras la consecución de un valor máximo normal, se haya perdido hueso de forma acelerada (por resorción excesiva, o por formación ósea durante el remodelado disminuido).

1.3.1 Remodelado óseo

El esqueleto desempeña varias funciones: soporte estructural, anclaje de la musculatura, protección de órganos vitales internos, mantenimiento de la homeostasis mineral y del equilibrio ácido-base, reservorio de factores de crecimiento y citocinas, así como aporte del ambiente necesario para la hematopoyesis de la medula ósea.

Aunque consideramos el esqueleto como un órgano inerte, el esqueleto es metabólicamente activo y está en constante remodelado para adaptarse a cambios en las fuerzas biomecánicas, así como para eliminar el hueso antiguo y los microdaños y sustituirlo por hueso nuevo, estructuralmente más fuerte. Este remodelado está regulado por muchos factores locales y sistémicos.

Desarrollo esquelético – Los procesos de diferenciación celular que dan lugar al esqueleto están regulados por genes que primero establecen la base de la estructura esquelética en forma de cartílago y mesénquima y después la reemplazan con hueso a través de la diferenciación de osteoblastos. El hueso puede ser formado directamente a partir de mesénquima (formación ósea membranosa) o sobre la superficie de cartílago que ha calcificado (formación ósea endocondral).

Hay dos tipos principales de hueso en el esqueleto adulto, cortical y trabecular o esponjoso:

- *El hueso cortical* es denso y compacto. Constituye la parte exterior de todas las estructuras esqueléticas. Comprende el 80 % del esqueleto. Su función principal es proporcionar fuerza mecánica y protección, pero puede participar en respuestas metabólicas, particularmente cuando hay deficiencias minerales severas o prolongadas.

- *El hueso trabecular*, 20% del esqueleto adulto, se encuentra en la epífisis de los huesos largos, en la parte central de los cortos, y en el díploe de los planos. El hueso trabecular es un importante contribuyente al soporte mecánico. También es más activo metabólicamente que el hueso cortical, tiene una mayor capacidad de remodelado y es mucho más sensible a los cambios metabólicos, proporciona las reservas iniciales de mineral en estados de deficiencia aguda.

Individualmente, cada hueso tiene una diferente proporción cortical y trabecular, así, las vértebras presentan un ratio cortical/trabecular de 25/75, la cabeza femoral 50/50 y la diáfisis radial 95/5 (32). Tanto el hueso compacto como el trabecular se componen de células, matriz orgánica o sustancia osteoide y sustancia mineral.

Modelado - El crecimiento del esqueleto y los cambios en la forma de los huesos son producidos por modelado. En él se produce constantemente una destrucción de hueso formado, y nueva formación. El crecimiento lineal durante infancia y adolescencia ocurre por crecimiento de cartílago en los platos finales (*end plates*), seguido de formación de hueso endocondral.

Durante la pubertad y la vida adulta temprana, la aposición endostal y el espesamiento trabecular proporcionan la máxima masa esquelética y fuerza (*pico de masa ósea*). Estos procesos están influenciados por factores producidos local y sistémicamente y por fuerzas mecánicas.

Remodelado - Una vez alcanzada la madurez y conseguido el pico de masa ósea, el proceso de modelado continúa durante toda la vida, denominándose remodelado óseo (o “turn-over” óseo). Aunque el ciclo de remodelado ha sido descrito en detalle, las señales celulares que regulan este ciclo no son bien conocidas.

- El remodelado endocondral convierte las relativamente débiles espículas de cartílago calcificado en fuerte hueso trabecular.
- El remodelado Harvesiano en el córtex ocurre en huesos grandes, y es probablemente también importante en la reparación de daños por fatiga en el esqueleto.

El remodelado óseo es por tanto el resultado de dos actividades básicas: la destrucción del hueso (resorción) y la posterior formación del mismo. Este proceso se realiza siempre de forma que la estructura del hueso recién formado se adapte mejor a los estímulos mecánicos que actúan sobre él (Ley de Wolff), además de servir como mecanismo de reparación en caso de fracturas.

El componente celular del hueso, que representa el 2% de la matriz orgánica del hueso, es el responsable del remodelado óseo. Los dos tipos celulares más importantes son los **osteoclastos** (responsables de la resorción), y los **osteoblastos** (encargados de la formación). Los dos tipos derivan de estirpes celulares totalmente distintas.

Los osteoblastos proceden de un precursor mesenquimal pluripotencial que puede diferenciarse hacia otros tipos celulares como adipocitos o miocitos. Son capaces de sintetizar una gran variedad de factores de crecimiento que actúan como factores autocrinos. Tienen receptores para factores que influyen en el remodelado óseo, para la vitamina D, glucocorticoides, progesterona, estrógenos, andrógenos y prostaglandinas.

Los osteocitos son las células osteoformadoras más numerosas del hueso, representan los osteoblastos diferenciados y funcionan en una red sincitial que contribuye a la estructura y metabolismo óseos. Los osteocitos yacen dentro del hueso mineralizado, pero se comunican entre sí y con las células de la superficie ósea a través de una intrincada red de túneles labrados en la matriz, conocidos como canalículos. Las prolongaciones de los osteocitos atraviesan esos canalículos. Sus contactos mediante uniones de hendidura les permiten trasladar los sustratos y los potenciales de membrana y sus abundantes prolongaciones permiten a esa red regular las fluctuaciones de los niveles séricos de calcio y fósforo mediante la modificación de la concentración de estos minerales en el compartimento líquido extracelular. La función principal del sincitio celular osteocito-osteoblasto es la mecanocepción. Los osteocitos transducen las señales de estrés (como la curvatura o el estiramiento del hueso) en actividad biológica. Los mecanismos de señal implicados en la mecanotransducción incluyen prostaglandina E2, ciclo-oxigenasa 2, varias cinasas, Runx 2 y óxido nítrico. (32).

Los osteoclastos son las células encargadas de la reabsorción ósea, derivan de un precursor del compartimento hematopoyético denominado unidad formadora de colonias de granulocitos-macrófagos (CFU-GM) (33,34). A pesar de estas diferencias tanto en su morfología como función, existe una compleja interrelación entre ambas que determina un estrecho acoplamiento entre resorción y formación. Esto explica que en condiciones normales la cantidad de hueso nuevo formado sea igual a la cantidad destruida, de forma que la masa ósea se mantenga sin pérdida ni ganancia. Los osteoblastos (junto a otras muchas citocinas) son fundamentales para la formación de osteoclastos. Así, el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos se requiere en las primeras fases de la osteoclastogénesis para la formación de células gigantes multinucleadas.

Los conocimientos actuales acerca de la regulación de la osteoclastogénesis se basan en la existencia de tres moléculas clave (35): OPG (osteoprotegerina, proteína sintetizada por osteoblastos y pre-osteoblastos), RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear NF- κ B, situado en la superficie de osteoblastos y pre-osteoblastos) y RANK (receptor del anterior situado en la membrana de osteoclastos y pre-osteoclastos). RANKL es una citoquina transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). La interacción entre RANKL y su receptor RANK estimula la diferenciación y actividad osteoclástica, aumentando la reabsorción. Así mismo, los efectos del RANKL tanto in vivo, como in vitro son inhibidos por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos perteneciente a la superfamilia de los receptores de TNF. Cuando se unen OPG y RANKL se inhibe la unión de RANKL a RANK, viéndose disminuida la diferenciación osteoclástica y aumentando su apoptosis. Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez está influido por los múltiples factores comentados (36).

El hecho de que la mayoría del esqueleto consista en hueso remodelado conduce al concepto de unidad estructural ósea (**unidades de remodelado óseo**) (37, 38) que se distribuye por la superficie de las trabéculas, la cara endostal del hueso cortical, y los canales vasculares del interior del hueso. En condiciones normales, sólo un 10 % de la superficie disponible se encuentra siendo remodelada. Las unidades de remodelado renuevan al cabo de un año un 3-4% del hueso cortical y un 25-30% del trabecular.

Fases de remodelado (39)

El ciclo de remodelado óseo comienza con la **fase de activación** mediada por células del linaje de los osteoblastos. La activación puede involucrar a los osteocitos, a las “células revestimiento” (osteoblastos en reposo en la superficie ósea), y preosteoblastos en la médula. Las células precisas del linaje de los osteoblastos responsables no han sido completamente definidas. Estas células experimentan cambios de forma y secretan colagenasa y otras enzimas que rompen proteínas en la superficie ósea; también expresan un factor que ha sido llamado *factor de diferenciación de los osteoclastos* (OFD). El OFD es idéntico al factor que está involucrado en la interacción de las células T y células dendríticas llamadas TRANCE (*factor de necrosis tumoral-related activation-induced cytokine*) o ligando RANK (40).

TRANCE interacciona con un receptor en los precursores de osteoclastos, que es idéntico al receptor involucrado en la interacción de las células T y células dendríticas, llamado RANK (*receptor activador of NF-kappa B*). La interacción TRANCE/RANK resulta en la activación, migración, diferenciación y fusión de células hematopoyéticas del linaje de los osteoclastos para comenzar el proceso de resorción (40).

Además de la interacción con RANK para activar la formación de osteoclastos, TRANCE puede unirse a una proteína que es producida por osteoblastos y otras células medulares llamada *osteoprotegerina* (OPG) u *osteoclastogénesis inhibitory factor* (40-42). que parece tener importantes funciones reguladoras.

La PTH y las hormonas tiroideas producen un aumento de la frecuencia de activación, mientras que los glucocorticoides y la calcitonina producen una inhibición de la activación.

La **fase de resorción**. Los osteoclastos quitan mineral y matriz hasta una profundidad limitada en la superficie trabecular o dentro del hueso cortical. No está claro qué es lo que para este proceso, pero elevadas concentraciones locales de calcio o sustancias liberadas por la matriz pueden estar involucradas. Esta fase tiene una duración aproximada de dos semanas.

Después de que la resorción osteoclástica se completa, se inicia la **fase de inversión**. Durante esta nueva fase, células mononucleares, posiblemente del linaje de monocitos/macrófagos, aparecen en la superficie ósea. Estas células preparan la superficie para que nuevos osteoblastos empiecen la formación ósea. Se coloca una capa de material rico en glicoproteína sobre la superficie reabsorbida, la llamada “línea cementada”, a la cual pueden adherirse nuevos osteoblastos. La *Osteopontina* puede ser una proteína clave en este proceso (43). Las células en la zona de inversión pueden proporcionar también señales para la diferenciación y migración de osteoblastos. Puede durar hasta 4 ó 5 semanas.

Lo siguiente es la **fase de formación**, con oleadas sucesivas de osteoblastos colocándose sobre el hueso hasta que el hueso reabsorbido es completamente reemplazado y una nueva unidad estructural ósea es completamente formada. Inicialmente los osteoblastos depositan capas de matriz osteoide (compuesta en un 90 % por colágeno tipo I, y en menor medida por proteínas no colagénicas). Después de un intervalo de 25 días en el hueso trabecular y de 35 días en el hueso cortical, el osteoide comienza a ser mineralizado. Cuando esta fase está completa, la superficie es cubierta con células planas de revestimiento y hay un prolongado período de descanso, la **fase de quiescencia**, con poca actividad celular sobre la superficie ósea hasta que comience un nuevo ciclo de remodelado. El proceso puede continuar durante **4 meses** hasta que la nueva unidad estructural ósea está completamente formada.

La entidad morfológica formada tras completarse el proceso de remodelado en una unidad de remodelado se denomina unidad estructural básica en el hueso trabecular, y corresponde a la osteona del hueso cortical.

1.3.2 Regulación del Remodelado Óseo

Los puntos clave en la regulación de las fases del remodelado óseo son la “activación” de los osteoclastos y el “acoplamiento” de los osteoblastos a los osteoclastos.

En adultos normales, la reabsorción ósea y la formación de hueso están firmemente acopladas, de manera que la cantidad de hueso formado en nuevas unidades estructurales óseas (UEO) equivale a la cantidad de hueso reabsorbido. El tamaño y forma de UEO corticales, las osteonas, es relativamente uniforme. Las UEO

trabeculares varían más en tamaño y mucho más en forma pero son usualmente poco profundas en relación con la anchura de la trabécula sobre la que son formadas. Como resultado, el hueso no se debilita marcadamente durante el proceso de remodelado (39).

El remodelado patológico puede resultar en pérdida ósea por varios caminos:

- Un importante mecanismo es una excesiva profundidad de reabsorción, que puede resultar en la pérdida completa de las estructuras óseas.
- El adelgazamiento óseo también puede ocurrir, sin perforación, cuando la extensión de la reabsorción o el número de sitios de reabsorción (frecuencia de activación) está incrementado.
- Los osteoblastos normalmente llenan completamente la cavidad de reabsorción (44). Si esto no ocurre, la UEO es incompleta, lo que resulta en un “espesor de pared” disminuido en el hueso trabecular. Hay un descenso progresivo en el espesor de la pared con la edad y un descenso marcado en pacientes tratados con glucocorticoides (45). Estos descensos son atribuidos a la renovación de osteoblastos defectuosos.

El remodelado óseo está modulado tanto por factores humorales como mecánicos. Entre los factores humorales destacan las hormonas que actúan de forma sistémica y los factores autocrinos y paracrinos que actúan localmente (46).

1.3.2.1 Factores Hormonales

Los principales reguladores sistémicos son las denominadas “hormonas calciotropas” (paratohormona o PTH, calcitriol o $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D_3 y calcitonina), las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos), la hormona tiroidea, los glucocorticoides y la hormona de crecimiento.

Hormona Paratiroidea (PTH): Es el más importante regulador de la homeostasis del calcio. Mantiene las concentraciones de calcio en suero por estimulación de la reabsorción ósea, incrementado la reabsorción de calcio tubular renal e incrementando la producción renal de calcitriol. La PTH estimula la formación ósea cuando es dado intermitentemente, pero inhibe la síntesis de colágeno a elevadas concentraciones (47). Estimula la reabsorción ósea cuando se secreta continuamente, proceso mediado por osteoclastos. También estimula la expresión de genes en estas células e incrementa la

producción de varios factores locales, incluyendo IL-6, IGF-1 y una proteína IGF-binding, IGF-BP-5 y prostaglandinas.

Calcitriol: El calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, promoviendo de este modo la mineralización ósea. A elevadas concentraciones, bajo condiciones de deficiencia de calcio y fosfato, también estimula la reabsorción ósea, ayudando así a mantener el suministro de estos iones a otros tejidos.

Calcitonina: La calcitonina inhibe a los osteoclastos y, por lo tanto, la reabsorción ósea en dosis farmacológicas. Sin embargo, su papel fisiológico es mínimo.

Glucocorticoides: Los glucocorticoides tienen efectos estimulantes e inhibidores sobre las células óseas. Son esenciales para la diferenciación de los osteoblastos y sensibilizan a las células óseas hacia los reguladores del remodelado óseo, incluyendo IGF-1 y PTH. La inhibición de la formación ósea es la causa principal de la osteoporosis inducida por glucocorticoides y puede ser debida a una apoptosis acelerada de osteoblastos y osteocitos.

Estrógenos y Androgenos: Inhiben la resorción ósea después de la menopausia, la deficiencia de estrógenos resulta en un aumento de la reabsorción ósea y rápida pérdida de hueso. La velocidad de pérdida disminuye con el tiempo. Los mecanismos no están del todo claros. Se piensa que los mecanismos por los cuales el estrógeno regula la remodelación de hueso afecta la osteoclastogénesis y la función de los osteoclastos a través de su efecto sobre factores locales (48). El estrógeno también disminuye la profundidad de la cavidad de erosión causada por los osteoclastos (49).

La deficiencia de andrógenos resulta en pérdida de hueso que incrementa el remodelado óseo, similar a lo que ocurre en deficiencia de estrógenos. Los andrógenos podrían estimular directamente la formación de hueso (50).

Tiroxina: Las hormonas tiroideas incrementan reasorción y formación ósea; como resultado, pacientes con hipertiroidismo o aquellos tratados con excesivas dosis de tiroxina pueden tener elevado remodelado óseo y algunas veces baja densidad ósea (51).

Hormona de crecimiento: Su deficiencia o alteración de los receptores, produce una disminución de masa ósea. Actúa directamente sobre receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. También actúa de forma indirecta con el aumento de la síntesis de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II) por los osteoblastos, lo que favorece su proliferación y diferenciación.

1.3.2.2 Factores Autocrinos y Paracrinos

Son muy numerosos y constituyen un entramado funcional, en el que unos determinan o modifican la acción de otros.

En el desarrollo de los osteoclastos se han implicado citoquinas y factores estimuladores de colonias: interleuquinas (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor estimulador de las colonias de monocitos-macrófagos (M-CSF) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF). Entre los factores estimuladores de los osteoblastos se incluyen el factor transformante- β (TGF- β), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II).

1.3.2.3 Sistema RANK-RANKL-OPG

Se considera una vía final común donde actuarían varios de los factores anteriormente citados.

El RANK (receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$) es un receptor de los osteoclastos, al que se le une el RANKL (Ligando del Rank) presente en las células de estirpe osteoblástica y del estroma medular. La unión entre RANK y su ligando estimula la proliferación y actividad de los osteoclastos, al tiempo que disminuye su apoptosis. La OPG (osteoprotegerina) es una sustancia secretada por los osteoblastos, capaz de unirse al RANKL, impidiendo su fusión al RANK y su acción osteorresortiva. La relación entre ambos (RANKL y OPG) determina la cantidad de hueso a resorber (52).

1.3.2.4 Factores Mecánicos

La integridad del esqueleto depende en gran parte de la carga mecánica. La masa ósea y la fuerza van a estar directamente influidos por las fuerzas mecánicas de carga., excepto los traumatismos, la fuerza muscular causa la mayor carga y la mayor tensión en el hueso. Las microfracturas y las propias fuerzas que actúan sobre el hueso, estimulan el remodelado óseo. Su forma de actuación guarda probablemente relación con la generación de corrientes eléctricas. Las trabéculas óseas se disponen siguiendo la dirección de la máxima tracción y presión. Se ha postulado que las células óseas, especialmente los osteocitos, se comporten como auténticos mecanorreceptores.

1.3.3 Evolución de la Masa Ósea

El pico de masa ósea es la masa ósea máxima que se alcanza durante la vida. La constitución del capital óseo finaliza alrededor de los 20 años, al menos en regiones ricas en hueso esponjoso. Parece que una parte considerable de la variación de los valores de la DMO puede explicarse por factores genéticos, mientras que el resto se debería a factores ambientales (dieta, ejercicio, exposición al sol). La heredabilidad de la DMO es elevada; se ha estimado en un 50-80%. Mientras que los factores genéticos permanecen constantes a lo largo de la vida, los ambientales cambian, pudiendo producir diferentes “niveles de expresión” de la susceptibilidad genética (53). Por otra parte son los factores ambientales los más fáciles de modificar.

En condiciones normales la masa ósea se mantiene hasta los 35-40 años, predominando la formación ósea, momento a partir del cual prevalece la resorción sobre la formación. Se instaura entonces un balance óseo negativo fisiológico, con mayor cantidad de hueso destruido por los osteoclastos que formado por los osteoblastos. Este balance negativo es el factor determinante de la pérdida de masa ósea característica de la edad. Pero en determinadas situaciones patológicas, este fenómeno también puede incrementarse.

El perfil de la pérdida ósea es diferente según el sexo. La mujer presenta una pérdida superior al varón (54):

- En la mujer, a nivel del raquis, el pico se alcanza a los 18 años y hacia los 30 empieza a disminuir lentamente hasta la menopausia. Durante los 10

años que siguen a la menopausia la pérdida ósea se acelera y pasa de un 0,3 a un 2%-3% al año aproximadamente. Esta velocidad de pérdida de masa ósea persiste hasta la muerte. En total entre los 30 y los 90 años la mujer pierde alrededor de un 45% de la masa ósea esponjosa, lo que representa una quinta parte del esqueleto.

- En el varón hay mecanismos que contribuyen a una menor fragilidad ósea respecto a la la mujer (55): mayor tamaño de las estructuras óseas, mayor “pico de masa ósea”, menor pérdida de masa ósea lineal en el tiempo, menor perforación y desconexión trabecular con adelgazamiento de las trabéculas, como resultado de una disminución de la formación ósea; menor adelgazamiento de la cortical, como resultado de una mayor aposición perióstica y menor reabsorción endostal. Aunque se pensaba que la pérdida ósea era lenta, estudios longitudinales han demostrado que la pérdida ósea trabecular del varón difiere poco de la de la mujer (56, 57). Sin embargo el esquema microarquitectónico de esta pérdida es diferente: mientras que la mujer presenta una pérdida de hueso trabecular y un adelgazamiento de las trabéculas que puede llegar hasta la perforación de éstas, en el varón, incluso si existe adelgazamiento, la perforación de las trabéculas es más rara. Además el varón no presenta la pérdida rápida de hueso trabecular durante la menopausia. En el varón de edad avanzada, la cantidad de hueso trabecular restante es más importante que en la mujer, lo que permite una mayor duración de la actividad de remodelación (58). La pérdida ósea cortical es de 5-10% por década (59, 60).

En resumen, las mujeres pierden durante su vida cerca de la mitad de su capital óseo inicial, la mitad en la menopausia, y los varones una cuarta parte. Además en ambos sexos puede producirse una intensificación en las pérdidas óseas si coexisten fenómenos que acentúan el balance negativo de calcio o incrementos esporádicos del recambio por situaciones patológicas. En muchos casos esa reducción no tiene, a corto plazo, trascendencia clínica significativa, bien porque la masa ósea de partida sea suficientemente elevada como para no caer bajo el umbral de fractura, bien porque el hueso no se vea sometido a sobrecargas superiores a su resistencia. Sea como fuere, la pérdida del capital de masa ósea pone en circunstancias adversas al hueso para afrontar la pérdida de masa ósea posmenopáusica o involutiva.

1.4 ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO.

Al ser una enfermedad multifactorial, a cuya génesis contribuyen como hemos visto factores genéticos y ambientales, con diferente “peso”, no se habla de causas sino de factores de riesgo.

La cantidad de masa ósea presente es función de la cantidad de masa ósea que se ha adquirido durante el periodo de desarrollo y maduración ósea (“pico” de masa ósea) y de la cantidad que posteriormente se pierde. Hay numerosos factores que modifican el delicado equilibrio resorción-formación y dependiendo del momento de la vida en el que actúen pueden determinar la existencia de una menor masa ósea o una pérdida acelerada de hueso.

La lista de factores de riesgo es larga y con diferente repercusión en el desarrollo de osteoporosis y fracturas. Aunque es aceptado que el factor aislado que ofrece más información pronóstica sobre el desarrollo de fracturas es la determinación de la DMO, hay otros factores de riesgo, como los factores de riesgo de caída, que pueden ser más importantes que la propia medida de la masa ósea para la predicción del riesgo de fractura. (61).

Estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de factores de riesgo para osteoporosis (62-65). Deberían separarse los factores de riesgo relacionados con la DMO, de los factores de riesgo asociados a fracturas (66). Estos últimos pueden ser más útiles para identificar pacientes que se beneficiarán de intervenciones terapéuticas.

Los factores de riesgo de baja densidad mineral ósea o de pérdida acelerada de masa ósea que contribuyen al desarrollo de fracturas han sido objeto de amplio estudio, entre ellos se incluye el sexo femenino, la raza blanca, la edad avanzada, la menopausia prematura, la menarquia temprana, la presencia de amenorrea, la delgadez, los antecedentes familiares de osteoporosis, el tabaquismo, la existencia de fracturas previas, el uso de corticosteroides, la baja ingestión de calcio, la reducción de la función muscular y la cirugía gástrica. Estos factores de riesgo para el desarrollo de baja masa ósea tienen un valor limitado en la estimación de la masa ósea de un sujeto concreto. La combinación de diferentes factores de riesgo de baja masa ósea solo explica un 20-40% de la variabilidad de la masa ósea (67)

Tabla I.1. Factores de riesgo para masa ósea baja (68).

No modificables	Modificables
Edad	Sedentarismo
Sexo (mujer)	Escasa ingesta de calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaco
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
Enfermedades	Abuso de café
Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario. hiperiroidismo	IMC<19
Reumatólogicas: artritis reumatoide	Corticoides
Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa.	Inmunosupresores
Digestivas: celiaquía, hepatopatía severa.	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	

Tabla I.2. Factores de riesgo de osteoporosis y fractura (69).

Factores	Tipo de fractura	Riesgo relativo	Nivel de evidencia
Factores de riesgo óseo			
≥2 fract vertebrales previas	Fractura vertebral	11,8(5,1-22,6)	1b
Descenso DMO(por cada DE)	Fractura de fémur	3,8 a 5,8(2,2-9,5)	1b
	Fractura vertebral	1,6(1,3-1,9)	
1,2 fract vert previas	Fractura vertebral.	3,6(2,5-5,2)	1b
Historia materna de fractura de fémur	Fractura de fémur	1,8(1,2-2,7)	1b
Sedentarismo	Fractura de fémur	1,7(1,2-2,4)	1b
Cualquier fractura a edad >50a	Fractura de fémur	1,5(1,1-2,0)	1b
Edad(cada 5 años)	Fractura de fémur	1,4(1,2-1,6)	1b
Consumo elevado de proteínas	Fractura de fémur	1,2(1,0-1,4)	1b
Ejercicio (caminar regularmente)	Fractura de fémur	0,6(0,4-0,8)	2a

Un informe reciente de la NOF considera que un conjunto de 5 factores de riesgo para fractura son útiles para su aplicación clínica. Estos son: la DMO, la historia previa de fracturas a partir de los 40 años, la historia familiar de fracturas, la delgadez (cuartil inferior de peso:>57,9kg) y el hábito tabáquico activo (70). De ellos la historia personal de fracturas es el de mayor importancia clínica, con un riesgo incrementado de sufrir fractura de cadera o vertebral recurrente, riesgo que es independiente de su densidad mineral ósea.

En vista de posibles intervenciones terapéuticas se ha propuesto la valoración integral del riesgo de fractura, en vez de tener en cuenta únicamente el valor de DMO. Debe valorarse (71):

- 1.-El valor de la DMO normalizado (T-score), por cada desviación estándar (DE) que desciende el riesgo relativo de fractura aumenta aproximadamente de 1,5 a 2.
- 2.-Los marcadores de remodelado óseo, si están disponibles, cuya elevación es un factor de riesgo de fractura osteoporótica independiente de la DMO (riesgo relativo²), no constatado en todos los estudios.
- 3.- Los factores de riesgo de fractura osteoporótica independientes de la DMO, y cuyo valor predictivo combinado supera al de la medición de la DMO.
- 4.- El riesgo individual de fractura, que depende básicamente de la edad y de la esperanza de vida.

Vamos a comentar algunos de los factores que influyen en la masa ósea y en el riesgo de fractura.

1.4.1 Factores Genéticos

Algunos aspectos tienen un fuerte componente genético, como se puso de manifiesto en los estudios epidemiológicos que revelan que la presencia de antecedentes maternos de fractura se relaciona con un mayor riesgo de fractura en las hijas (61). Deben existir “genes de DMO”, cuyas variaciones determinarían las diferencias interindividuales en la DMO. Estas diferencias podrían manifestarse como diferencias en el pico de DMO, o como diferencias en la velocidad de pérdida de masa ósea con la edad (53). Aunque parece que sobre el primero existe una clara influencia genética, no está tan claro en las pérdidas relacionadas con la edad. En las parejas de gemelos varones a los que se midió la DMO en el antebrazo con un intervalo de 16 años, se encontró que factores ambientales como el tabaco, el alcohol y la actividad física tenían más influencia en la pérdida de masa ósea que los factores genéticos (72).

En los últimos años se ha producido una intensa labor de búsqueda del gen o genes que influyen en la masa ósea. Los posibles candidatos pueden ser cientos de genes ya que existen múltiples hormonas, citokinas y factores de crecimiento que regulan la actividad de osteoblastos y osteoclastos, y que pueden determinar la masa ósea presente en un momento determinado. El primero en ser identificado fue el Gen Receptor de la vitamina D (VDR), cuyas variaciones alélicas comunes parecen estar directamente relacionadas con la densidad mineral ósea. El calcitriol (1-25-dihidroxitamina D) desempeña un papel fundamental en el metabolismo óseo y en la homeostasis del calcio; su efecto se realiza a través de la interacción con un receptor intracelular que tiene la capacidad de actuar como amplificador de señales de otros genes distribuidos en hueso, intestino, riñón y paratiroides.

Se ha comprobado que las variaciones alélicas comunes del gen del VDR, identificadas mediante análisis de restricción de fragmentos polimórficos (RFLP), pueden predecir los niveles de masa ósea en mujeres caucásicas. La mujer con el genotipo bb presentaban una densidad mineral ósea femoral y lumbar significativamente mayor que las que tenían el genotipo BB, mientras que el Bb presentaba una masa ósea intermedia (73). Otros estudios han encontrado hallazgos similares (74-76). Por otra parte se ha señalado que la asociación entre los genotipos del VDR y la masa ósea es más evidente en los sujetos jóvenes que en los de edad avanzada. En un estudio de un grupo de mujeres, los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D, en el locus de restricción BsmI se asociaron con la DOM en las chicas prepuberales y en las adolescentes. Aquellas con el genotipo BB tienen menos DMO espinal que las Bb y bb (77). En cambio, los polimorfismos en el locus del codón de inicio del gen VDR, detectados con la enzima de restricción FokI, no se asociaron con la DMO en ninguna localización ósea en las chicas prepuberales (78). Conforme avanza la edad es necesario tener en cuenta la ingesta de calcio para detectar asociaciones del VDR con la masa ósea. (79). Se ha demostrado una asociación entre la DMO femoral y la columna vertebral y entre el genotipo VDR en los loci de restricción ApaI y BsmI usando la TC en chicas norteamericanas prepuberales de origen hispano (80). En este estudio las chicas con los genotipos aa y bb mostraron valores e la DMO volumétricos significativamente más elevados que las chicas con otros genotipos, tanto en columna lumbar como en fémur. También se halló que un polimorfismo en el locus de union Sp 1 del gen que codifica el colágeno de tipo Ia1

explica parte de la variabilidad en la DMO vertebral en esta cohorte de chicas prepuberales (81). En cambio, no se observó ninguna relación entre el genotipo VDR en el locus BsmI y la DMO del antebrazo o las tasas de aumento de la DMO en chicos y chicas noruegos (82).

En los varones, la influencia de los alelos del VDR sobre la masa ósea ha sido mucho menos estudiada, aunque también existen resultados dispares (83) encontraron que el genotipo BB tenía una densidad mineral ósea significativamente menor en el antebrazo, pero este efecto del genotipo se perdía en el subgrupo de varones mayores de 50 años. Otros autores no han encontrado influencia de los polimorfismos del VDR en la masa ósea, ni en la absorción intestinal de calcio. (84).

En un amplio estudio con 26.242 participantes (85) con el objeto de estudiar la implicación del polimorfismo del gen receptor de la vitamina D (VDR) en la regulación genética de la DMO y las fracturas, encuentran que los polimorfismos del gen receptor de la vitamina D (FOPI, BsmI, Apa I y TaqI) no se asocian con la DMO, ni con las fracturas. Otro estudio español (86), realiza un estudio en mujeres postmenopausicas (comparando los alelos del gen VDR, COL1A1, el gen receptor de la calcitonina, y el receptor de estrógenos) y encuentra que los sujetos FF tienen mayor valor de DMO en los tres sitios medidos (columna lumbar, cuello femoral y triángulo de Ward's), las Ff intermedio, siendo menor para la ff. No encontrando relación con los polimorfismos del gen receptor de la vit D BsmI, y concluye que es el polimorfismo FokI el más potente determinante genético de la DMO en las mujeres postmenopausicas españolas.

Esta discrepancia podría explicarse por la existencia de diferencias poblacionales, una interacción variable entre genes y factores ambientales, y por la existencia de un mayor número de genes implicados en la homeostasis del hueso y en el desarrollo del esqueleto con los que los alelos del VDR podrían estar en desequilibrio de unión (87).

Sin embargo han emergido otros genes: receptor sensor del calcio, Gen 2HS de la glicoproteína, Gen del receptor de estrógeno, Gen calcitonina, Gen PTH, Gen colageno 1, etc., abriendo un nuevo horizonte en la comprensión de la fisiopatología de

la formación y pérdida ósea, pero se precisan todavía muchos estudios para comprender la complejidad de las interacciones de estos genes con la masa ósea (88).

1.4.2 Edad y Sexo

La resistencia de la cortical disminuye el 2-5% por década, mientras que la cantidad de energía absorbida antes de la rotura de la cortical disminuye el 7-12% por década. La disminución de la resistencia de la esponjosa oscila entre el 8 y 10% por década. Antes de la menopausia, las mujeres pierden hueso del cuello del fémur a un ritmo del 4% por década, pero mantienen la resistencia. Después de la menopausia, el mayor ritmo de pérdida (7%) por década no queda compensado y se traduce en unas tensiones aproximadas en el cuello femoral que son el 4-12% más altas que en las mujeres jóvenes (89).

En una revisión de Kanis se establece que la probabilidad a 10 años de cualquier fractura osteoporótica (antebrazo, húmero, vertebral o de cadera) aumenta 8 veces en las mujeres y 5 veces en los varones al pasar de los 45 a los 85 años. El riesgo de fractura de cadera aumenta 13 veces entre los 60 y los 80 años, mientras que la DMO de cadera desciende sólo lo suficiente como para ser responsable del incremento en el riesgo de fractura al cuádruplo (90).

1.4.3 Variables Antropométricas

El peso corporal es un importante factor de riesgo de osteoporosis. Pesos menores de 57 Kg se asocian a un mayor riesgo de fracturas, especialmente de cadera. Una talla baja también se ha implicado como factor de riesgo de fractura osteopórotica, así como un IMC menor o igual a 19 kg/m².

1.4.4 Densidad Mineral Ósea

La DMO es la variable aislada que mejor predice el riesgo de fractura osteoporótica en la mujer posmenopausica. Como ya hemos referido en la tabla I.2 el riesgo de fractura aumenta aproximadamente el doble por cada desviación estándar de disminución de la DMO, medida por DXA, el riesgo varía en función de la técnica empleada, localización y del tipo de fractura. Una medición de la DMO en cadera ha mostrado ser la más adecuada para evaluar el riesgo de fractura en cadera (91). En relación al riesgo de predecir fracturas vertebrales, tanto la DMO en cadera como en

columna, tienen el mismo valor predictivo. De hecho, el riesgo relativo (RR) de fractura vertebral por cada DE de disminución de la DMO es igual, si el sitio de medición es la columna que si es la cadera: RR=1,9(IC 95%:1,8-2,1) en cadera y RR=1,9 (IC 95%:1,8-2) en columna (92). Además estudios prospectivos sugieren que la DMO en cadera puede ser considerada como el indicador de beneficio de tratamiento para prevenir fracturas tanto vertebrales como de cadera (93). Existen otros factores que predisponen a la fractura con independencia de la masa ósea, probablemente “modificando la calidad ósea”, como por ejemplo el grado de recambio óseo.

1.4.5 Fractura Osteoporótica Previa

Independientemente del valor de la DMO medido por DEXA, ya hemos visto en la tabla I.2 que la presencia de una fractura previa por fragilidad aumenta el riesgo de nuevas fracturas entre 1,5 y 9,5 veces, dependiendo de la edad, número de fracturas previas y su localización. De forma global y para cualquier localización, el riesgo de fractura de un individuo con una fractura osteoporótica, es de 2,2 veces mayor que la de un individuo sin dicho antecedente. La presencia de múltiples fracturas incrementa aún más el riesgo de fractura subsiguiente. Independientemente del valor de DMO, el riesgo de fractura osteoporótica es 12 veces mayor en presencia de dos o más fracturas vertebrales previas. (94).

1.5 CLASIFICACIÓN.

Como ya hemos comentado, la osteoporosis es una enfermedad multifactorial que tradicionalmente se clasifica en formas primarias y secundarias.

1.5.1 Osteoporosis Primaria

Dentro de este grupo se distinguen tres variantes: la osteoporosis posmenopausica, la senil y las llamadas idiopáticas. Las dos primeras se han llamado involutivas. De acuerdo con la clasificación de Riggs y Melton (95) a la osteoporosis posmenopausica se la denomina tipo I y a la senil osteoporosis tipo II.

La osteoporosis posmenopáusica (tipo I) afecta a mujeres en los 10-15 años tras la menopausia. Afecta sobre todo al hueso trabecular y aumenta la susceptibilidad a las fracturas por compresión vertebral, las fracturas de radio distal y las

intertrocantéreas de cadera. Se debe a la pérdida acelerada de masa ósea que se produce por el déficit estrogénico y que decrece exponencialmente con el tiempo, produciéndose la mayor parte de la pérdida en los primeros 4-8 años tras la menopausia (96)

La osteoporosis senil (tipo II) aparece generalmente a partir de los 70 años, afecta más frecuentemente a mujeres que a hombres, con una proporción 2/1. Afecta por igual al hueso trabecular y cortical, y predispone a los pacientes a sufrir fracturas vertebrales y de cuello de fémur. Se relaciona con la fase lenta de pérdida de hueso, con la edad, como consecuencia de un déficit de la función de los osteoblastos. Otros factores etiopatogénicos son: peor absorción intestinal de calcio, menor insolación y trastornos nutricionales que ocasionan déficit de vitamina D, e hiperparatiroidismo secundario.

La osteoporosis idiopática se refiere a dos procesos diferentes el primero afecta a ambos sexos en adolescentes (idiopática juvenil) y el segundo a adultos menores de 45 años (idiopática del adulto joven), en ambos grupos la función gonadal es normal y la etiopatogenia desconocida.

1.5.2 Osteoporosis Secundaria

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de osteoporosis que son consecuencia o manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento. Son, como puede verse en la tabla I.3, numerosas y muy diversas (97).

Tabla I.3. Causas de osteoporosis secundarias

1. Enfermedades endocrinológicas	
a) Estados hipogonadales	<ul style="list-style-type: none"> Insensibilidad a los andrógenos Trastornos de la conducta alimentaria Amenorrea de las atletas Hiperprolactinemia Panhipopituitarismo Menopausia Precoz Síndrome de Turner.
b) Patologías endocrinas.	<ul style="list-style-type: none"> Acromegalia. Insuficiencia Suprarrenal Enfermedad de Cushing Diabetes Mellitas tipo I. Hiperparatiroidismo primario y secundario. Secreción tumoral de PTH Hipertiroidismo Déficit nutricionales(calcio, vitamina D, magnesio)
2. Enfermedades gastrointestinales	
	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad celiaca. Gastrectomía. Malabsorción Enfermedad inflamatoria intestinal. Cirrosis biliar primaria. Enfermedad hepática grave. Insuficiencia pancreática exocrina..
3. Trastornos genéticos	
	<ul style="list-style-type: none"> Hemocromatosis. Hipofosfatasia Osteogénesis imperfecta. Síndrome de Marfan Síndrome de Ehlers- Danlos Síndrome de Menkes Síndrome de Riley-Day. Porfirias Enfermedades de deposito
4. Trastornos henmatológicos	
	<ul style="list-style-type: none"> Mieloma múltiple Leucemias y linfomas. Mastocitosis sistémica. Anemia perniciosa.
5. Enfermedades Reumáticas	
	<ul style="list-style-type: none"> Artritis reumatoide Espondilitis Anquilosante
6. Trasplante de órganos	
	<ul style="list-style-type: none"> Trasplante de médula Trasplante de riñón, hígado, corazón y pulmón
7. Drogas	
	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes: heparina y dicumarinicos. Anticomiciales Ciclosporina y tacrolimus Drogas citotóxicas Glucocorticoides y ACTH Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Metrotexate.
8. Miscelánea	
	<ul style="list-style-type: none"> Alcoholismo, Amiloidosis, Sarcoidosis, Fibrosis Quística, Enfisema, Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad renal Terminal, hipercalcia idiopática, Esclerosis múltiple, nutrición parenteral, anorexia nerviosa.

Vamos a comentar algunas de estas causas por la importancia que tienen en nuestro estudio.

1.5.2.1 Osteoporosis por inmovilización.

El esqueleto, como hemos visto, es un tejido dinámico adecuado para equilibrar sus múltiples funciones, de apoyo mecánico, protección y reserva de minerales. La homeostasis de la respuesta ósea a la carga mecánica como relación causa y efecto es importante para el mantenimiento de la integridad esquelética. La inmovilización produce una rápida pérdida de masa ósea 1-2%, por semana, en pacientes hospitalizados, en 8 semanas de inmovilidad se puede desarrollar una pérdida del 16% de masa ósea y que estos cambios se producen precozmente (98). LeBlanc y colaboradores (99) observaron que la DMO total de columna lumbar, cuello femoral, trocánter, tibia y hueso calcáneo se redujo significativamente tras 17 semanas de postración y que sólo la DMO calcánea volvió a niveles iniciales tras seis meses de deambulación. Tanto en estudios transversales como longitudinales, está bien documentado el efecto de la actividad física. Muchos estudios han demostrado un incremento de la densidad mineral ósea o una reducción de la pérdida ósea con la actividad física. (100, 101). Feskanich y colaboradores estudiaron la relación entre los hábitos en el caminar de mujeres posmenopáusicas entre 40-77 años, se determinó que las que caminaban un mínimo de 4 horas a la semana presentaban una probabilidad del 41% menos de fractura de cadera (102).

1.5.2.2 Osteoporosis por corticoides

La administración de glucocorticoides (GC) es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y las fracturas por compresión de las vértebras son una de las consecuencias más discapacitantes de la administración de GC a largo plazo.

Los GC que se pautan con más frecuencia son la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la betametasona, la dexametasona, y la triamcinolona.

Los GC afectan sobre todo al hueso trabecular con incremento del riesgo de fracturas en vértebras, costillas y fémur proximal. Parecen existir diferencias individuales en la sensibilidad a los GC, y algunos pacientes tratados con GC, parece que pierden menos masa ósea (seguido por densitometría) (103).

Efecto de los corticoides órales sobre la densidad de masa ósea:

Estudios retrospectivos comunicaron pérdidas óseas que oscilaban entre 0-17% al año (104). Datos prospectivos más recientes basados en los resultados obtenidos de grupos placebos en los ensayos clínicos ponen de manifiesto que la mayoría de los pacientes que toman GC pierden hueso. Un metaanálisis del uso de bifosfonatos en la osteoporosis inducida por GC encontró una variación media de la DMO de la columna vertebral del -2,97% al año, durante el tratamiento con GC en el grupo placebo, la mayoría de los cuales tomaba calcio y vitamina D. También encontraron pérdidas a nivel del cuello femoral de 2,7% al año (105).

En los pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, la pérdida de mineral óseo densidad es bifásica; se produce rápidamente (de 6 a 12% de pérdida) en el primer año y más lentamente (aproximadamente el 3% de pérdida anual) a partir de entonces. Sin embargo, el riesgo de fractura intensifica hasta en un 75% dentro de los primeros 3 meses después del inicio de la terapia, normalmente antes de que haya una disminución sustancial en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que hay efectos adversos de los glucocorticoides sobre el hueso que no son capturados por densitometría (106).

En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En adultos, dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona o equivalentes, administrados durante periodos prolongados, disminuyen la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral y en cadera. No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. Para algunos, dosis inferiores a 10 mg/día no aumentan la pérdida ósea fisiológica, pero otros han constatado que con una dosis promedio de 7,5 mg, ya se produce disminución anormal de la DMO (107). Parece que dosis de GC de 5-a 9 mg/día de prednisona pueden afectar al hueso, pero dosis de 1-4 mg/día puede que lo afecten muy poco o nada. (108). La disminución de la DMO se produce sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento. Aumentando el riesgo de fractura a los 3 meses del inicio del tratamiento con GC orales, estando relacionado con dosis y duración de la terapia, pero independiente de la densidad mineral ósea (107, 109, 110). En conjunto, la incidencia de osteoporosis se estima en un 50% en enfermos tratados durante más de 6 meses.

En la osteoporosis por GC hay que valorar otros posibles factores de riesgo. Las enfermedades de base pueden disminuir la DMO y alterar la calidad del hueso en distinto grado.

Patogenia de la osteoporosis en pacientes corticodependientes (Sambrook 2006):

Los GC afectan al hueso por diferentes mecanismos, afectando tanto a la formación ósea como a la resorción, aunque el efecto más importante es el efecto directo inhibitorio de la formación ósea (111). La disminución de la formación ósea es causada por efecto directo inhibiendo las células precursoras de los osteoblastos, e inhibición de la actividad osteoblástica (por diferentes mecanismos, disminuye la síntesis de IG-I en los osteoblastos, e inhibe la expresión en los osteoblastos del receptor IGF-II). Tiene también efectos en la degradación del colágeno. Incrementa la apoptosis de los osteoblastos y de los osteocitos y reduce la frecuencia de nacimiento de los osteoblastos y osteoclastos, causando una temprana muerte de los osteoblastos. A nivel de marcadores esto se traduce en una menor formación de osteocalcina (marcador de la formación ósea).

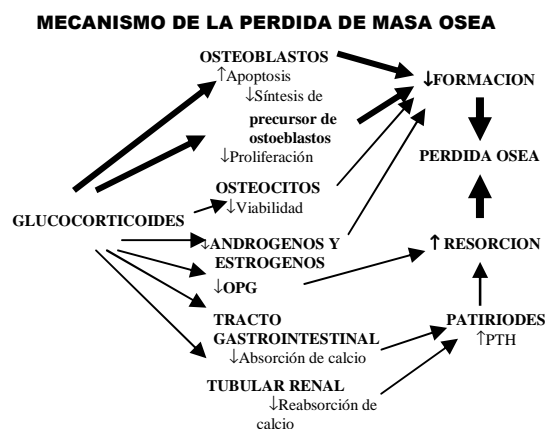
El incremento de la resorción ósea es probablemente un fenómeno temporal durante los primeros 6-12 meses del tratamiento con GC. En parte es causado por el efecto de GC en la osteoprotegerina y en el ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-B (RANKL), los GC aumentan la expresión de RANKL y reducen la expresión de osteoprotegerina por las células osteoblásticas (112).

Los GC inhiben la absorción intestinal de calcio e incrementan la pérdida urinaria de calcio, por efectos directos sobre el riñón. Ambos efectos pueden llevar a un hiperparatiroidismo secundario, aunque otros estudios sugieren un papel menor del hiperparatiroidismo en la osteoporosis inducida por GC (113). Con frecuencia la PTH, se encuentra en rango de normalidad, sugiriéndose incrementos transitorios de la secreción de PTH, o mayor sensibilidad de los osteoblastos a la PTH (114). Se han descrito alteraciones en los metabolitos circulantes de la vitamina D (25(OH)D o 1,25(OH)2D, pero tanto disminuciones, como incrementos y no modificaciones (103). Disminuyen la secreción de andrógenos y estrógenos. Además el efecto de los GC sobre el ciclo de remodelado óseo va a provocar cambios en la microarquitectura, no solo el

adelgazamiento de las trabéculas, también perforación y pérdida de su conectividad, que incrementara el riesgo de fractura. Un factor cuya importancia ha sido reconocida en la última década es la actividad del sistema 11 beta hidroxisteroide dehidrogenasa (11β -HSD), modulador de la acción de los glucocorticoides. Dos isoenzimas, 11β -HSD1 y 11β -HSD2, catalizan la conversión entre los glucocorticoides hormonalmente activos (por ejemplo cortisol o prednisona) e inactivos (cortisona o prednisona). La enzima 11β -HSD1 es un activador, y el encima 11β -HSD2 es un inactivador. El incremento de riesgo de fractura con la administración de glucocorticoides en los ancianos puede explicarse en parte por el aumento de 11β -HSD1 que se produce con el envejecimiento. El riesgo de osteoporosis inducida por glucocorticoides parece ser similar en hombres y mujeres y entre los diferentes grupos étnicos (106).

Dado que los GC aumentan la resorción e inhiben la formación ósea, se va a producir una rápida pérdida ósea.

Figura I.1. Mecanismo de la pérdida ósea inducida por GC:



Riesgo de fractura

Se desconoce la incidencia real de las fracturas relacionadas con la osteoporosis en las personas que toman GC. En los primeros estudios se describen fracturas en el 50% de los pacientes (115). En los grupos control de los estudios con bifosfonatos (el grupo control recibió aporte complementario con calcio y vitamina D), la incidencia de fracturas en las mujeres postmenopausica osciló entre el 13-21%. No se observó ninguna fractura en las mujeres premenopáusicas y la incidencia en los hombres osciló entre el 2,1 y el 23,5%. (116-118.)

Según los resultados de un amplio metanálisis el riesgo relativo de fracturas no vertebrales es de 1,33, el de fractura de cadera de 1,6, el de columna de 2,60 y el del antebrazo de 1,09. En él también se pone de manifiesto que dosis entre 2,5 y 7,5 mg/día también aumentan el riesgo de fractura de cadera (107, 109). Encontrando relación entre el riesgo de fractura y la dosis de GC, inclinándose por un mayor protagonismo de la dosis acumulada, frente a la dosis diaria). El riesgo de fractura aumenta a partir del tercer mes de tratamiento. Los efectos de los GC sobre la DMO y las fracturas son parcialmente reversibles al retirar los GC.

Otros efectos de los GC en el hueso

Osteonecrosis: se calcula que la osteonecrosis, necrosis aséptica o necrosis avascular) una complicación grave del tratamiento con GC, se da en el 4-25% de las personas que toman corticoesteroides. La cadera es la zona que se afecta con más frecuencia, seguida de la cabeza del humero y el fémur distal. La etiología no está clara, pero se postula que puede estar en relación a émbolos de grasa, a aumentos de la presión intraósea secundario a la acumulación de grasa, a la acumulación de microfracturas trabeculares no consolidadas que provocarían el hundimiento de la epífisis, o a la apoptosis de los osteocitos entre otros mecanismos. (119-121).

1.6 DIAGNÓSTICO

1.6.1 Diagnóstico por Imagen de la Fractura Osteoporótica

1.6.1.1 Radiografía simple

La radiografía convencional no es un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea. La detección de cambios consistentes en la apreciación subjetiva de osteopenia u osteoporosis se confirma tardíamente, cuando la pérdida de masa ósea representa alrededor del 30-40% del total (122)

En cambio, la radiografía convencional, permite detectar las deformidades y fracturas vertebrales. Estos hallazgos permiten confirmar la presencia de fracturas vertebrales previas, factor predictor de futuras fracturas, tanto vertebrales como de cadera (evidencia 1a) (123).

La osteoporosis generalizada es más evidente en el esqueleto axial, particularmente en la columna vertebral, las pelvis, costillas y esternón. El diagnóstico radiológico de la OP en columna se hace según los cambios de la densidad ósea radiológica, el patrón trabecular y la forma y tamaño de los cuerpos vertebrales. (124). Se producen cambios en la densidad ósea radiológica, mostrándose el hueso más radiotransparente, el hueso subcondral está más marcado o escleroso. El aplastamiento vertebral de la placa terminal superior y en la etapa subaguda, puede producir una mayor densidad ósea debido a la consolidación de las trabéculas. La resorción se desarrolla creando un marcado adelgazamiento y una disolución de las trabéculas transversales, con una relativa preservación de las alineadas en la línea de las fuerzas de tensión, dando una apariencia estriada a las vértebras.

Hay que diferenciar los cambios en la forma de la vértebra osteoporótica, de las variantes de la normalidad en los contornos vertebrales y de los artefactos secundarios a mala técnica.

La definición y la clasificación de las fracturas vertebrales por OP no está unificada y la literatura constata diferentes métodos diagnósticos. No obstante, Genant en 1993 describió un método semicuantitativo en base a los hallazgos de la Rx, TC y RM en las fracturas vertebrales por osteoporosis, y las clasificó en relación a la morfología y el grado de reducción de la altura anterior, media o posterior de más del 20%. Este método se conoce como clasificación morfométrica de Génant (125).

La clasificación morfométrica de Génant diagnostica una fractura vertebral cuando hay pérdida de altura anterior, media o posterior de más del 20%. El grado de disminución de altura determina el grado de aplastamiento.

En función de la forma que adopta la fractura se clasifica en acuñamiento, aplastamiento o biconcavo:

- Aplastamiento vertebral en cuña o acuñamiento vertebral. Pérdida de altura del muro anterior, conservando el posterior.
- Aplastamiento vertebral completo o uniforme. Afecta tanto a la porción anterior como a la posterior del cuerpo vertebral.

- Aplastamiento central. Conserva el margen anterior y o posterior. La vértebra adopta una forma bicóncava.

Según el grado de aplastamiento se clasifican en:

Grado 0: normal.

Grado 1: pérdida de altura menor del 25%

Grado 2: pérdida entre el 25-40%.

Grado 3: Una reducción del 40% en cualquier altura.

Figura I.2 .Método de puntuación de deformidades vertebrales según Genant,



1.6.1.2 Tomografía Axial Computorizada

En esta técnica el paciente recibe rayos X, pero en lugar de ser captados por un folio radiográfico, la cantidad de radiación residual, después de atravesar el cuerpo, es captada por cristales sensibles de yodo y sodio. La diferencia entre la magnitud del rayo original y la detectada por los cristales se conoce como valor de atenuación, que varía según la densidad del tejido atravesado por el rayo. La TC es capaz de evaluar la masa trabecular y cortical por separado así como las propiedades geométricas del hueso, facilitando así el cálculo de las fuerzas mecánicas. La principal ventaja es la capacidad de diferenciar el hueso trabecular y el cortical. En los últimos años esta técnica ha cobrado mayor protagonismo para la medición de la DMO, debido a la introducción de un software que permite el estudio histológico del hueso, lo que permitirá valorar las características macroestructurales, como la geometría y las microestructurales, como el volumen trabecular relativo, el espacio entre trabeculas y la conectividad permitiendo mejorar la estimación de la resistencia ósea (126).

1.6.1.3 Resonancia magnética cuantitativa.

La resistencia ósea, además de la masa ósea, depende de la estructura de las trabéculas: número, grosor y disposición, así como de las condiciones de carga. La RM de alto campo y con programas específicos permite estudios microscópicos de la estructura de las trabéculas similares a la histomorfometría ósea y encontrar diferencias en el número, grosor y separación de las trabéculas del calcáneo y el radio en mujeres posmenopáusicas con y sin fractura osteoporótica (127).

1.6.2 Métodos de Cuantificación no invasiva de la Masa ósea. Densitometría Ósea

En los últimos 20 años la densitometría ósea se ha convertido en una técnica diagnóstica esencial para la valoración indirecta de la resistencia de los huesos y el análisis de riesgo de fractura individual. La densitometría ósea es el patrón oro para el diagnóstico de osteoporosis. El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la (DMO) en diferentes regiones del esqueleto mediante distintas técnicas. Entre las técnicas disponibles, la DXA (absorciometría radiológica de doble energía), es en estos momentos, el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura (evidencia 1a) (123). La principal aplicación de este método es la medición cuantitativa de la densidad de los depósitos minerales de los huesos.

Hay diferentes métodos de medición *in vivo* del contenido mineral (128). (Tabla I.4).

Tabla I.4 Métodos de medición *in vivo* del contenido mineral

<p>Contenido mineral del cuerpo entero.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
<p>Contenido mineral en regiones específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fotodensitometría radiográfica. • Absorciometría radiológica de doble energía (DXA) • Ultrasonido (QUS) • Tomografía computorizada (QCT)

Pero por su baja dosis de radiación, gran exactitud, excelente precisión, corto tiempo de exploración, estable calibración, sensibilidad diagnóstica para predecir fracturas, y la posibilidad de medir la DMO en cualquier zona del esqueleto, (129) la DXA ha sido considerada durante muchos años “patrón standar” o de referencia en el

diagnostico y manejo clínico de la osteoporosis. Es la técnica diagnostica recomendada por la OMS. Se considera una técnica fundamental para el diagnóstico de osteoporosis.

Técnica: Actualmente la técnica densitométrica más empleada para la medición de la masa ósea es la absorciometría dual de rayos-X (Dual Energy X-ray Absorciometry, DXA). El equipo consta de un tubo de rayos X, enfrentado a un sistema detector múltiple, y el paciente se coloca entre ellos. El tubo de rayos X, emite fotones con 2 energías diferentes; así, la medición de la atenuación del haz de rayos producidos por los tejidos en cada una de estas 2 energías permite calcular las densidades de los 2 tipos de tejidos que atraviesan: hueso y partes blandas. El cálculo de la radiación absorbida por el tejido óseo y los tejidos blandos permite conocer con precisión el contenido mineral de los huesos explorados (BMC). El cociente entre BMC y el área de la región evaluada estima la DMO. Las unidades de medida son g/cm². La dosis de radiación y el tiempo de una exploración con un equipo DEXA axial, es aproximadamente: en columna, 2 sv y 30 s; en fémur, 0,6 Sv y 30s; y en cuerpo entero, 2,6Sv y 3 min. (130) La dosis de radiación al pacientes es baja y menor la dosis dispersada.

1.6.2.1 Interpretación de la densitometría: puntuaciones T y Z.

La medición de la masa ósea viene expresada en unidades de DMO medida en gr/cm². Estos valores son comparados con aquellos considerados como normales. Dichos valores de referencia se establecerán en función de determinadas variables como la edad, el sexo, y el lugar de medición y vendrán expresados en forma de medidas y desviaciones estándar (DE).

El valor de la DMO de la paciente se compara con la referencia para su edad, sexo y lugar de medición, estableciendo el número de DE que se aleja de la medida correspondiente, tanto en sentido positivo (masa ósea por encima de la media) o negativo (masa ósea por debajo de la media), se obtiene la puntuación Z(“Z-score”). La valoración del Z-score puede ser de utilidad en mujeres premenopáusicas y VARÓNes donde la validez de la clasificación de la OMS no está establecida, aunque usando la Z-score se infradiagnostica la prevalencia real de osteoporosis. Aunque en los hombres (mayores de 50 años) el gradiente de riesgo de fractura osteoporótica es similar al de mujeres posmenopausicas, por lo que parece que pueden utilizarse los mismos criterios para estratificar la población masculina.

El interés de conocer el valor de la masa ósea radica en que ayuda a predecir el riesgo de fractura, y este riesgo aumenta con la edad, es por ello que se estableció la llamada puntuación T(“T-score”), mediante el cual se compara el valor de la masa ósea con el valor medio más alto obtenido a lo largo de la vida, el pico de masa ósea. La puntuación T se corresponde con el número de DE que se aleja de este pico de masa ósea, tanto en sentido positivo como negativo.

La OMS en 1994, tras un estudio densitométrico realizado en una amplia población de mujeres en EEUU (NHANES III), (22) adaptó la definición de OP en función de la medición de la masa ósea por densitometría, estableciendo los criterios diagnósticos:

- **Masa ósea normal:** T-score mayor de -1 DE
- **Osteopenia:** T comprendida entre -1 y -2,5 DE
- **Osteoporosis:** puntuación T menor de -2,5 DE
- **Osteoporosis severa o complicada:** puntuación T inferior -2,5 DE asociado a la presencia de fractura ósea por fragilidad.

1.6.2.2 Aplicaciones de la DXA

La finalidad clínica de la medición de la masa ósea son el diagnóstico de una masa ósea baja, la predicción de las fracturas y la monitorización seriada para comprobar la efectividad del tratamiento, tres objetivos que se alcanzan con la DXA (131),

En cuanto a la predicción del riesgo de fractura sabemos que cuando la DMO disminuye el equivalente de una desviación estándar, la capacidad predictiva del riesgo de fractura en las diferentes localizaciones es similar (RR: 1,5; IC del 95%: 1,4-1,6), a excepción de cuello femoral (RR: 2,6; IC del 95%: 2,0-3,5) y columna vertebral (RR: 2,3; IC del 95%: 1,9-2,8) para fracturas de cadera y vertebrales respectivamente (evidencia 1a) (123).

La predicción de riesgo de fractura de una determinada región esquelética mejora al medirla en la misma región donde se desee evaluar el riesgo de fractura (132).

Pero una baja DMO aumenta también el riesgo de padecer fracturas en otras localizaciones (133) Además parece que una mayor tasa de pérdida de masa ósea, independiente de la DMO basal aumenta el riesgo de fractura de cadera y antebrazo (134, 135).

El diagnóstico de osteoporosis puede verse influido por diversos factores, como la región donde se realiza la medición, el número de regiones exploradas (evidencia 2b), y los valores de referencia aplicados, por lo que es recomendable explorar al menos dos regiones (evidencia 1b) La medición de DMO en fémur proximal y columna lumbar mediante DXA es la prueba más útil para el diagnóstico de osteoporosis y la valoración del riesgo de fractura (recomendación A) (123). La Internacional Society for Clinical Densitometry (ISCD) recomienda que el diagnóstico de osteoporosis se haga por DXA usando la menor determinación T-score de columna lumbar, fémur proximal, o cuello femoral. El triángulo de Ward, trocánter y otras áreas no deben usarse para el diagnóstico (136).

En cuanto a la monitorización del tratamiento las mediciones idóneas por su bajo coeficiente de variación parecen ser la columna lumbar y el fémur total. Para los intervalos de medición se tendrá en cuenta el estado del paciente y que el cambio esperado iguale o exceda al cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. Aconsejándose: más de 2 años en pacientes sin tratamiento; 1 -2 años en el primer control en pacientes sometidos a tratamiento para osteoporosis, en controles sucesivos un intervalo de 2 años; 6 -12 meses: en circunstancias especiales (tratamientos crónicos con corticoides u otros procesos que se asocian a una pérdida rápida de la DMO).

Recordar que la eficacia de un tratamiento no viene dada exclusivamente por la DMO, habiéndose demostrado eficacia antifracturaria de algunos fármacos independiente del aumento de la masa ósea (137). Por ello se aconseja interpretar las mediciones seriadas con cautela y no considerar que un tratamiento fracasa por no aumentar la DMO; pero si se produce un incremento de la masa ósea, se produce una reducción del riesgo de fractura, y el tratamiento esta siendo eficaz (138)

Según la ISCD, las indicaciones para la evaluación de la masa ósea son más numerosas e incluirían las siguientes (*International Society for Clinical Densitometry, 2006*):

1. Mujeres de 65 años o mayores
2. Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con algún factor de riesgo
3. Varones de 70 años o mayores
4. Adultos con fractura patológica
5. Adultos con alguna enfermedad o condición asociada a una baja masa ósea o pérdida de masa ósea
6. Adultos tratados con medicaciones asociadas a baja masa ósea o pérdida de masa ósea
7. Todo aquel sujeto al que se considera candidato para tratamiento farmacológico
8. Todo aquel sujeto tratado para monitorizar la eficacia terapéutica

1.6.3 Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo

Como ya hemos visto, el esqueleto es un órgano metabólico dinámico. El recambio óseo (o remodelado) es el mecanismo fisiológico normal para el reemplazo continuo y la reparación del tejido óseo adulto. La resorción y la formación ósea están normalmente acopladas, de manera que la masa ósea no cambie. Las enfermedades óseas se producen cuando los dos procesos se desacoplan. En la mayoría de los casos, la causa es un incremento de la reabsorción ósea con un inadecuado incremento en la formación de hueso, como ocurre en pacientes con deficiencia de estrógenos, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

Durante el remodelado, los osteoclastos excavan cantidades microscópicas de hueso para crear cavidades de resorción, que los osteoblastos rellenan de osteoide recién mineralizado. Como resultado de este remodelado óseo se liberan una serie de péptidos y proteínas que pueden ser detectados en sangre y orina: son los denominados marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), que nos van a permitir medir, de forma indirecta, la actividad de los osteoblastos o de los osteoclastos. Su utilidad clínica radica en que nos van a proporcionar información dinámica del estado de remodelado

óseo. Una elevada tasa de recambio óseo, como se observa después de la menopausia, durante la inmovilización y en algunas otras situaciones clínicas como después de un trasplante de órgano, aumenta el número de cavidades de resorción. Estas cavidades actúan como “inductores de tensión” mecánica (zonas focales de debilidad) y reduce la resistencia del hueso. En estas situaciones se podría observar un incremento de los MRO de resorción, traduciendo un desajuste negativo en el balance del remodelado, considerándose que es predictivo de pérdida ósea (139).

Hay que tener en cuenta que algunos de estos componentes pueden reflejar formación y resorción ósea, algunos están presentes en otros tejidos además del hueso y pueden estar influenciados por procesos no esqueléticos. Los cambios en los marcadores óseos reflejan alteraciones en el metabolismo esquelético independiente de la causa subyacente.

Hay indicios de que el aumento de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la disminución de la DMO son factores predictivos independientes del riesgo de fracturas, y dicho riesgo se multiplica cuando ambos están presentes (140, 141). Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar una asociación entre las concentraciones basales de marcadores bioquímicos y el ulterior riesgo de fracturas, y no está claro si se debe al tipo de marcador, a las diferencias en los métodos de análisis o a otros factores (142, 143).

Diversos ensayos clínicos realizados con fármacos antirresortivos han puesto de manifiesto su eficacia antifracturaria a corto plazo (de 3-6 meses) sin que se produzcan o con mínimos aumentos significativos de la DMO, pero con cambios en los marcadores bioquímicos, por lo que pueden ser empleados para monitorizar la respuesta al tratamiento cuando aún no puede ser utilizada la DXA, o sea a corto plazo (3-6 m) (144)

El interés de los MRO es su uso para (145, 146):

- Identificar sujetos con riesgo de pérdida ósea acelerada.
- Valorar el riesgo de fractura.
- Valorar la respuesta al tratamiento antirresortivo a corto plazo.
- . Pero no para el diagnóstico de osteoporosis.

1.6.3.1 Marcadores Bioquímicos de Formación ósea

La formación ósea es iniciada por los osteoblastos, que sintetizan colágeno tipo I y otras proteínas, como osteocalcina, que se combinan extracelularmente para formar el sustrato orgánico sobre el cual ocurre la mineralización. Los osteoblastos contienen fosfatasa alcalina anclada a sus membranas celulares. Esta fosfatasa alcalina es funcionalmente similar pero antigénicamente distinta de las fosfatasas alcalinas de la placenta y hepáticas.

La síntesis de colágeno de tipo I en hueso ocurre en la secuencia siguiente (147):

- El primer paso es la síntesis de las cadenas de colágeno alfa-1 y alfa-2.
- Después de la síntesis, muchos de los residuos de prolina y lisina en las cadenas de colágeno son hidroxilados a hidroxilisina e hidroxiprolina, respectivamente.
- Entonces, las cadenas alfa-1 y alfa-2 se entrecruzan para formar una estructura helicoidal conocida como procolágeno, seguido por la unión/división de sus péptidos amino-terminal y carboxi-terminal para formar tropocolágeno. El tropocolágeno es principalmente helicoidal; las porciones no helicoidales en los extremos amino y carboxi son conocidas como regiones N-telopeptide y C-telopeptide, respectivamente.
- Las moléculas de tropocolágeno se alinean unas junto a otras para formar una fibra de colágeno.
- Finalmente, las cadenas laterales de tres residuos de hidroxilisinas de diferentes moléculas de tropocolágeno condensan para formar un anillo piridinico, formando de este modo, las uniones (crosslinks) piridinolina (PYD) que conectan tres moléculas diferentes de tropocolágeno. Una unión desoxipiridinolina (DPD) es una forma variante de la unión piridinolina que se forma cuando dos cadenas laterales de hidroxilisina condensan con una cadena lateral de lisina. Las uniones piridinolina también ocurren en muchos tipos de colágeno fuera del hueso excepto en el colágeno de la piel

Hay dos tipos de uniones piridinolina que son características del colágeno óseo. Una es la desoxipiridinolina, que está presente en cantidades sustanciales solo en hueso y dientes. La segunda es la unión piridinolina en la región N-telopeptide (NTX) que une las cadenas alfa-1 a las cadenas alfa-2.

Basados en los anteriores mecanismos de formación ósea, los marcadores relacionados con los osteoblastos y que reflejan la actividad osteoblástica, denominados marcadores de formación, se determinan en sangre y los principales son:

Enzimas sintetizadas por los osteoblastos:

- Fosfatasa alcalina total (FAT)
- Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO)

Otras proteínas sintetizadas por los osteoblastos:

- Osteocalcina
- Propéptido carboxiterminal del procolágeno 1(PICP)
- Propéptido aminoterminal del procolágeno 1(PINP)

La osteocalcina sérica, sintetizada por los osteoblastos, se consideró inicialmente un marcador de depósito de calcio y por tanto un marcador de formación ósea. Posteriormente se conoció que la osteocalcina deriva tanto de la destrucción de la destrucción de la matriz por actividad osteoclástica como de la síntesis osteoblástica, por lo que actualmente se considera un marcador de turnover óseo más que un marcador específico de formación (148).

1.6.3.2 Marcadores de resorción ósea:

La reabsorción ósea es iniciada por los osteoclastos y tienen fosfatasa ácida anclada a sus membranas celulares. Aunque la actividad de la fosfatasa ácida está presente en otros tejidos como la próstata, las dos formas de la enzima pueden ser diferenciadas.

Los osteoclastos se pegan a la superficie ósea y secretan enzimas ácidas e hidrolíticas que reabsorben el hueso, liberando minerales óseos y fragmentos de colágeno. Durante la degradación del colágeno se obtienen una serie de productos, desde aminoácidos como la hidroxiprolina, que se mide en la orina, hasta compuestos complejos. Estos están constituidos por los “cross links” del colágeno tipo I, que incluyen los puentes de piridinolina y desoxipiridinolina, los telopéptidos aminoterminales (NTX) y los carboxiterminales (ICTP) del colágeno tipo I unidos por puentes de piridinolina y el telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa-1 del colágeno tipo I (CrossLaps, CTX) (149, 150).

La mayoría de los marcadores de resorción se determina en orina, y son:

Enzimas de los osteoclastos:

- Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART) en suero.

Derivados de la degradación de la fase mineral del hueso:

- Cociente calcio/creatinina. (la excreción urinaria de calcio proporciona una medida de la tasa de disolución de hueso, pero también depende del umbral renal de calcio, determinado en parte por la PTH).

Derivados de la degradación del colágeno óseo:

- Hidroxiprolina (La excreción urinaria de hidroxiprolina refleja descomposición de colágeno en hueso, pero también está influenciada por la descomposición de colágeno en otros sitios (cartílago, piel) y por el consumo alimenticio de colágeno)
- Piridinolina (Pyr) y deoxipiridinolina (Dpyr) libres.
- Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1, con puentes de piridinolina (ICTP) en suero.
- Telopéptido aminoterminal del colágeno 1, con puentes de piridinolina (NTX) en suero y orina.
- Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno 1 (β Cross-laps, CTX) en suero y orina.

La excreción urinaria de “cross-links” de colágeno refleja la reabsorción ósea pero no el consumo alimenticio; como resultado estas sustancias son mejores indicadores de reabsorción ósea que la excreción urinaria de hidroxiprolina o calcio. Además, como la desoxipiridinolina (Dpyr) y la unión de péptidos alfa-1 a alfa-2 N-telopeptide (NTX) son casi exclusivamente derivados del colágeno en hueso, las medidas de estas sustancias son los más específicos marcadores de resorción ósea (151).

1.6.3.3 Variabilidad de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos, especialmente los que se determinan en orina presentan una variabilidad analítica y biológicas altas.

Existen múltiples factores que pueden modificar el valor de los marcadores, entre los que destacan las hepatopatías crónicas, y la insuficiencia renal. La disminución del filtrado glomerular produce una elevación en suero de marcadores como la osteocalcina, Pyr, Dpyr, NTX, CTX, la hidroxiprolina e ICTP, por lo que una elevación en presencia de deterioro de la función renal puede no reflejar un incremento en el remodelado óseo.

En los últimos años se han realizado diferentes estudios para valorar la variabilidad biológica a partir de la cual (junto a la variabilidad analítica), se puede considerar que el cambio entre dos valores consecutivos del marcador en el mismo individuo refleja un cambio real y significativo, por ejemplo, para una especificidad del 90% en la predicción de una respuesta positiva de la masa ósea (+3%) tras tratamiento antirresortivo, los porcentajes de variación del valor del marcador que indican una respuesta positiva al tratamiento son (152) :

- 45%-65% para NTX y CTX en orina.
- 35%-55% para CTX sérico.
- 20-30% para Dpir libres.
- 20%-40% para FAO y osteocalcina.

1.7 TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El principal objetivo es evitar la aparición de fracturas, y no debe olvidarse que la primera medida debe ser la prevención tanto de la aparición de osteoporosis, con una adecuada nutrición, actividad física, ingestión adecuada de calcio y vitamina D, en la infancia y adolescencia antes de adquirir el pico de masa ósea; como la prevención de otros factores de riesgo como las caídas en la edad adulta.

1.7.1 Ejercicio Físico

El período de crecimiento representa el mejor momento de la vida para ganar densidad ósea y modificar el tamaño del esqueleto y su arquitectura. A este respecto

encontramos en diferentes estudios en prepúberes y adolescentes con evidencias científicas de ganancia de masa ósea, tamaño y mejor arquitectura del esqueleto con el ejercicio (153, 154).

En adultos jóvenes y en mujeres pre y perimenopausicas se ha comprobado que el ejercicio físico aeróbico, con resistencia tal como la gimnasia, aeróbico, baile, juegos de raqueta, etc. mejora la densidad ósea si los comparamos con controles similares inactivos. (155).

Sobre ejercicio para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas Bonaiuti D y colaboradores concluyen que el ejercicio aeróbico con carga y resistencia es efectivo sobre la DMO en columna. La caminata también es efectiva para la cadera (156).

Diversos estudios en mujeres con osteopenia establecida concluyen que el ejercicio aeróbico con carga y resistencia mantiene la densidad ósea en columna lumbar y cadera.(157, 158). Pero el ejercicio debe ser continuado durante toda la vida pues tras el cese de la actividad física existe aumento de la pérdida de masa ósea (159, 160).

1.7.2 Tratamiento Farmacológico

1.7.2.1 Calcio y vitamina D.

La cantidad de calcio diaria recomendada en la población susceptible de osteoporosis es de 1500 mg, ingesta que no se alcanza por lo que es aconsejable la administración entre 600-1200mg/día de calcio y 400-800 UI de vitamina D, para alcanzar los mínimos recomendados por consenso (161).

La vitamina D es uno de varios agentes con efectos biológicos conocidos sobre la homeostasis mineral, que actúa principalmente sobre intestinos, riñones y huesos. Ésta estimula la absorción intestinal del calcio y protege la masa ósea, La asociación positiva entre los niveles en suero de 25-hidroxi-vitaminaD y DMO se ha descrito, entre otros, en un amplio estudio (NHANES-III) (162) Aunque el beneficio se pierde en gran parte a los dos años de la interrupción de los suplementos (163).

Aunque hay múltiples estudios sobre la importancia de los suplementos de calcio y vitamina D, los datos sobre fractura son muy variables, no encontrándose en varios estudios randomizados reducción en el riesgo de fractura (164-166) Aunque en el trabajo de Jackson se encontró reducción del riesgo de fractura en las pacientes más cumplidoras.

Un metaanálisis de Bischoff-Ferrari y colaboradores, encuentra una reducción del riesgo de fractura de cadera y no vertebral (aunque no observa este beneficio con dosis de 400 UI/día). (167).

Otro metaanálisis de trabajos comparando calcio, vitaminaD, o ambos, con placebo o sin tratamiento, reporta una reducción de fractura con calcio (168) y calcio y vitamina D (168-170) Pero no solo con los suplementos de vitamina D (169, 170). Cuando en estos trabajos se valora aquellos con dosis de vitamina D Entre 700-800 UI, la reducción del riesgo de fractura es mayor (RR 0.79, 95% CI 0.64-0.97).

Tras una exhaustiva revisión de la literatura, la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral concluye que los suplementos de calcio y vitamina D conjuntamente reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y vitamina D insuficiente y en personas institucionalizadas. Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (171).

En pacientes con alto riesgo de fractura, malabsorción, etc., puede ser necesario medir las concentraciones en suero de 25-OHvitamina D e incrementar los suplementos si es necesario. En pacientes en tratamiento con glucocorticoides se ha demostrado una prevención clínicamente y estadísticamente significativa de la pérdida ósea a nivel de la columna lumbar con vitamina D y calcio, 1000 mg de calcio elemento y 500UI de vitamina D3/día. Encontrando una diferencia entre el grupo en tratamiento y placebo, en pacientes con dosis media de prednisona de 5,6 mg/día, de incremento anual de BMD en columna del 2,65% (95% CI 0.73-4.57), sin incremento de BMD en cuello femoral (172). Aunque este suplemento es necesario, no es suficiente para prevenir la pérdida ósea y fractura en pacientes con altas dosis de GC. Debido a la toxicidad y costes bajos,

todos los pacientes que han comenzado a recibir corticosteroides deben recibir tratamiento profiláctico con calcio y vitamina D (173).

Los metabolitos más activos de la vitamina D, calcitriol y alfacalcidol asociados al calcio, protegen la pérdida ósea en columna lumbar en pacientes en tratamiento con GC (174), beneficio que se encuentra también en un metaanálisis de 5 trabajos del tratamiento con metabolitos activos de vitamina D. (175). Pero los datos sobre prevención de fractura son insuficientes y los efectos secundarios mayores que con otros fármacos.

En una reciente revisión de la Cochrane de 2014 sobre el uso de vitamina D y análogos de vitamina D para la prevención de fracturas en hombres mayores y mujeres posmenopáusicas concluyen que la vitamina D más calcio puede ayudar a prevenir la fractura de cadera o cualquier tipo de fractura. La vitamina D y el calcio juntos no se asocian con un mayor riesgo de muerte. No parece probable que la vitamina D sola, en las dosis y fórmulas utilizadas, sea efectiva para la prevención de fracturas en las personas de edad avanzada (176).

1.7.2.2 Fármacos anabolizantes

a- Ranelato de estroncio:

Actúa por un mecanismo aún desconocido, incrementando la formación e inhibiendo la resorción ósea. Se emplea a dosis de 2 gr/día en administración única diaria, separada 2 horas de la ingesta alimentaria. Varios estudios han demostrado que producen una reducción del riesgo de nuevas fracturas tanto vertebrales como de cadera (177, 178).

b- Parathormona: (PTH 1-34 y molécula intacta)

Es el más anabolizante, actúa directamente sobre los receptores que para ella poseen los osteoblastos. Se administra por vía subcutánea durante 18 meses, a dosis de 20-40ug/día. La mayor parte de la información actual sobre teriparatida (PTH 1-34) deriva de un ensayo realizado en 1637 mujeres posmenopáusicas, con al menos una fractura vertebral moderada o dos fracturas leves (179).

El tratamiento con parathormona aumenta la DMO particularmente en columna lumbar y reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave (179, 180).

1.7.2.3 Fármacos antirresortivos.

Los fármacos antirresortivos son la clase predominante de de agentes terapéuticos actualmente disponibles contra la osteoporosis y comprenden los bifosfonatos como el etidronato, los bifosfonatos nitrogenados alendronato y risendronato e ibandronato, calcitonina, estrógenos y el modulador selectivo de los receptores estrogénicos raloxifeno.

Los fármacos antirresortivos pueden reducir el riesgo de fracturas mediante varios efectos. Por ejemplo, se ha notificado que reducen el recambio óseo, estabilizan o aumentan la densidad ósea preservan o mejoran la microarquitectura, reducen el número o el tamaño de los lugares de resorción y mejoran la mineralización. Aunque los cambios en la estructura ósea y la mineralización no son mensurables actualmente en la práctica clínica, el recambio óseo se evalúa fácilmente in vivo y afecta a las demás propiedades óseas. Además, los tratamientos antiresortivos que producen mayores aumentos de la densidad mineral ósea se asocian a mayores reducciones del riesgo de fractura y actualmente la reducción del riesgo de fracturas constituye el indicio más convincente de una buena calidad ósea (181).

Los bifosfonatos tienen gran afinidad por el hueso, no se metabolizan y actúan de manera específica como inhibidores de la resorción ósea para reducir el excesivo recambio óseo. El alendronato y risendronato reducen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, mientras que calcitonina y raloxifeno carecen de efecto significativo sobre el riesgo de fracturas de la cadera y otras localizaciones no vertebrales (182, 183).

El tratamiento antirresortivo reduce la tasa de recambio óseo (frecuencia de activación de remodelado) en un grado que depende del fármaco y de la dosis seleccionada. Esto se traduce en una reducción correspondiente del número y profundidad de las nuevas cavidades de resorción, tanto en le hueso trabecular como en el cortical. Como consecuencia otras propiedades del hueso como la DMO pueden verse

afectadas, el mantenimiento o mejoría de la microestructura trabecular y cortical, y la mejorías Secundaria de la mineralización.

Las reducciones más importantes de los marcadores bioquímicos del recambio óseo durante el tratamiento antirresortivo se asocian a mayores reducciones del riesgo de fractura (184, 185). Parece que los fármacos con menor efecto sobre el recambio óseo reducen únicamente el riesgo de fracturas vertebrales, mientras que los de mayor efecto disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (186).

1.7.2.3.1 Bisfosfonatos.

Tienen una absorción débil por vía oral (del 1 al 5%) y la absorción es mejor cuando la droga es suministrada con el estómago vacío. Tomado por la mañana, después de ayunar toda la noche, su biodisponibilidad es menor del 1%. Aproximadamente el 80% del bisfosfonato absorbido es despejado por el riñón, el restante 20% es recogido por el hueso. La vida media del plasma es aproximadamente una hora, mientras que el bisfosfonato puede persistir en hueso durante el tiempo de vida del paciente.

Se ha observado una rápida reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales con el tratamiento con bifosfonatos en los ensayos clínicos. Las reducciones del riesgo de fracturas son evidentes ya a los 6 meses, en un momento en el que todavía no se han alcanzado los cambios máximos de la DMO (187, 188).

Están descritos efectos adversos gastrointestinales (esofagitis, dispepsia...) en porcentaje variable según las series. Complicaciones infrecuentes en pacientes que siguen las recomendaciones de toma de estos fármacos.

El tratamiento con bisfosfonatos por cualquier ruta puede reducir ligeramente las concentraciones de serum de calcio. Esto usualmente no plantea ningún problema, pero puede causar hipocalcemia sintomática en pacientes que son deficientes en vitamina D. Como resultado, los pacientes que están recibiendo un bisfosfonato oral deberían recibir al menos 1,000 mg de calcio elemental y 400 IU de vitamina D por día.

a-Etidronato:

Fue el primer bifosfonato utilizado en el tratamiento de la osteoporosis, es un bifosfonato no aminado que se administra en ciclos quincenales cada tres meses (189). Aumenta la DMO y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales. Existía la preocupación de que pudiera causar osteomalacia, inhibe la reabsorción ósea y la mineralización a la misma concentración con un índice terapéutico desfavorable (1:1). Por lo tanto, ha sido desbancado por otros bisfosfonatos.

El Etidronato cíclico (períodos de 400 mg/día durante 14 días, seguido de calcio 76 días) en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea en enfermos tratados con GC. en conjunto muestran eficacia en la preservación de la masa ósea, pero no en la reducción de fracturas (190).

b-Alendronato.

Es un aminobifosfonato con efecto positivo sobre la DMO lumbar y femoral, y disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (191) Encontrando un incremento de la masa ósea del 4.1 y 6,2% e columna y cadera respectivamente, con una reducción aproximada del 45% del riesgo de fractura vertebral y del 28% no vertebrales. La dosis que produce óptima supresión del remodelado óseo, incremento en BMD con mínimos efectos secundarios fué de 10mg/día, siendo la dosis semanal de 70 mg/semanal, igual de eficaz (192).

El tratamiento 2 años con alendronato en mujeres osteoporóticas redujo el N-telopeptido urinario, en un promedio de 60% con relación al basal. (192).

Es efectivo tanto en tratamiento como en la prevención de osteoporosis, en el tratamiento y prevención de la osteoporosis corticoidea y del varón.

En prevención la eficacia del alendronato fue probada en mujeres postmenopáusicas que tenían baja densidad ósea, sin historia de fracturas osteoporóticas (193). El alendronato (5mg por día durante dos años seguido por 10 mg por día durante el resto del ensayo) incrementaba la densidad ósea mineral en todas las zonas estudiadas y reducía el número de fracturas vertebrales (diagnosticadas por RX) en un 44%, pero no disminuía significativamente el riesgo de fracturas de cadera, muñeca o fracturas

clínicas. En el subconjunto de mujeres con las menores densidades minerales óseas de base (mayor de 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media) alendronato reduce el riesgo de cadera y de fracturas clínicas de en un 56 y 36 respectivamente.

Existen dudas de su efecto en pacientes en los que se observa una disminución importante del remodelado óseo, pero las mujeres con recambio óseo más bajo tuvieron un riesgo de fractura similar o inferior al de las mujeres con el recambio óseo más elevado, ósea no se perdían los efectos beneficiosos antifractura ni siquiera con los niveles más bajos observados de recambio óseo (194). Sigue sin saberse si la tasa de recambio inferior a los límites de referencia actuales que pueden ser perjudiciales, pero en 1 de cada 5 voluntarios sanos se han observado tasas de recambio extremadamente bajas (195).

Diferentes estudios de prevención (196, 197), encuentran aumentos de la masa ósea en columna y cadera (3,5 columna lumbar; 1,9% cadera), manteniéndose el efecto en tratamientos prolongados, pero con desaparición rápida del efecto tras retirar el tratamiento (196). Aunque el alendronato incrementa la masa ósea en pacientes posmenopáusicas sin osteoporosis, no hay consenso de cuando empezar el tratamiento en mujeres postmenopausicas osteopenicas, sin otros factores de riesgo.

La eficacia del alendronato en pacientes en tratamiento con GC, se ha demostrado en diferentes trabajos con incrementos de DMO en columna lumbar de 2.9% a dosis de 10 mg/día de alendronato, y con incrementos también significativos en cadera, presentando menos fracturas que el grupo placebo (2,3 vs 3,7%) (198). Beneficios que se mantienen a los dos años (199). Está recomendado como tratamiento de primera línea en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea inducida por GC (200).

Son también eficaces en el tratamiento de la osteoporosis del varón (201).

c-Risendronato:

Aminobisfosfonato administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día, o 35 mg/semanal, tiene un efecto positivo sobre la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en mujeres con osteoporosis establecida (202-204) En el estudio VERT (202) encuentran un aumento de la masa ósea del 4,4-2,8% en columna y cadera respectivamente, y una disminución del riesgo de fractura vertebral del 41% y no vertebrales del 39%. Parece que la eficacia terapéutica es similar al alendronato (205). Está recomendado como tratamiento de primera línea en la prevención y tratamiento de la pérdida ósea inducida por GC (200).

d- Otros bifosfonatos:

El **Ibandronato** tiene la ventaja de la administración mensual, Se han documentado aumentos de la DMO del 6,5% en columna y disminución del riesgo de fractura de columna del 62% (206).

El **Ácido Zoledrónico** para pacientes que no pueden tolerar los bifosfonatos orales o que tienen dificultad con los requisitos de dosificación, el ácido zoledrónico por vía intravenosa es una alternativa aceptable (200).

1.7.2.3.2 Estrógenos y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

La terapia con estrógenos ha demostrado consistentemente que aumenta la DMO lumbar y de cadera en distintas poblaciones de mujeres posmenopáusicas, disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral demostrados en el estudio WHI (207), pero dados los riesgos asociados a este tratamiento reseñados en este mismo estudio, no son recomendados para el manejo a largo plazo de la osteoporosis.

El raloxifeno (modulador selectivo de los receptores estrogénicos), es agonista de los estrógenos en hueso y antagonista en útero y mama. Tiene efectos positivos sobre la DMO, y reduce el riesgo de fractura vertebral pero no ha demostrado eficacia en la cadera (208).

1.7.2.3.3 Calcitonina

Es una hormona polipeptídica que actúa inhibiendo de manera reversible, la actividad del osteoclasto. La mayoría de los ensayos clínicos han utilizado la calcitonina de Salmón. La biodisponibilidad de la calcitonina nasal es cerca del 25% de la intramuscular, por ello los efectos biológicos de 50 UI de calcitonina intramuscular equivalen a 200UI de nasal, que es la dosis recomendada.(209). Previene la pérdida ósea en las mujeres con osteoporosis de una manera dosis-dependiente, disminuye la incidencia de fracturas vertebrales en un 30% y se asocia a un alivio del dolor agudo tras fractura por aplastamiento.

En el estudio PROFF, se comprobó la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, pero no se demostró que reduzca el riesgo de fracturas periféricas. Los cambios observados en la DMO han sido muy modestos a nivel de columna lumbar (1,2%) y sin efectos significativos en la cadera (210).

En un metaanálisis para valorar la eficacia de la calcitonina en pacientes en tratamiento con corticoides, se concluye que previene la pérdida ósea en columna lumbar, y antebrazo, el primer año de tratamiento, no es eficaz frenar la pérdida ósea en cuello femoral, y no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (211).

En estudios comparativos se ha visto que es menos eficaz que el Alendronato en la osteoporosis posmenopáusica. (212).

Actualmente no es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La Agencia Española de Medicamentos restringió su uso en 2012 a tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores, este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis.

2 OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE CARDIACO.

2.1 GENERALIDADES DEL TRASPLANTE CARDIACO

2.1.1 Recuerdo Histórico

Alexis Carrel junto a Charles C. Guthrie, en la Universidad de Chicago y a principios del siglo pasado, realizaron el primer trasplante cardíaco heterotópico, anastomosando los grandes vasos de un corazón donante de perro a los del cuello de otro. Con estos trabajos obtuvieron el Premio Nobel de Medicina en 1912. La primera descripción de trasplante cardíaco ortotópico fue realizada por Goldberg en 1958. El animal sobrevivió 117 días.

Realmente el primer programa de trasplante cardíaco experimental fue iniciado por Lower y Shumway en 1960, en el laboratorio de la Universidad de Stanford. Sin embargo, fue Christian Barnard quien basándose en los trabajos de Shumway y Lower, realizó el primer trasplante cardíaco clínico con éxito en 1967. En 1968, se inició el Programa clínico de la Universidad de Stanford, que ha continuado activo desde entonces y ha sido el principal impulsor de esta técnica.

Sin embargo, el entusiasmo inicial con el trasplante cardíaco se frustró rápidamente por los malos resultados, con una tasa de supervivencia anual inferior al 20%. A pesar de ello, en la década de los años 80, la introducción de la biopsia endomiocárdica y la aparición de los nuevos inmunosupresores, fundamentalmente la ciclosporina, permitieron un control satisfactorio del principal problema del trasplante: el rechazo del injerto.

En España, el primer trasplante cardíaco fue realizado el 18 de Septiembre de 1968 por el Dr. Martínez- Bordiú, en la Residencia Sanitaria “La Paz” de Madrid. No tuvo éxito. El primer trasplante cardíaco con éxito en España fue realizado por los Dres. Caralps y Aris, el 8 de Mayo de 1984, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (213). En el Hospital 12 de Octubre el primer trasplante cardíaco se realizó en el enero de 1991.

2.1.2 Situación del trasplante cardiaco en el momento de nuestro trabajo.

El trasplante cardiaco ortotópico es actualmente una realidad terapéutica consolidada para pacientes en fase terminal de su enfermedad cardiaca. Hasta diciembre de 2002 y según el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco, que es de naturaleza obligatoria para los centros que en España realizan este procedimiento, se han realizado en nuestro país 4096 trasplantes cardiacos. Su distribución en actividad por años se muestra en la Figura I.3. Como se puede comprobar en el Catorce Informe Oficial del Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (214) en los últimos años el incremento anual en el número de trasplantes se ha visto limitado por el número de donaciones. Es el denominado “efecto meseta”, fenómeno reconocido en el Registro Internacional desde 1990.

El tiempo medio de supervivencia ha ido incrementándose con los años. Así, mientras en la serie general la probabilidad de supervivencia después de 1, 5, y 10 años es del 76, el 66, el 54% respectivamente, en los últimos 5 años, la probabilidad de supervivencia al primero y el quinto año es del 80 y el 72%. El análisis comparativo de la supervivencia muestra que los resultados a largo plazo son ligeramente superiores a los publicados en la bibliografía mundial, con una clara tendencia a mejorar la supervivencia debido a la gran experiencia acumulada en todas las fases de este procedimiento multidisciplinario (214). (figura I.4).

Figura I.3: Registro Nacional de Trasplante Cardiaco. Actividad por años. Datos 2002.

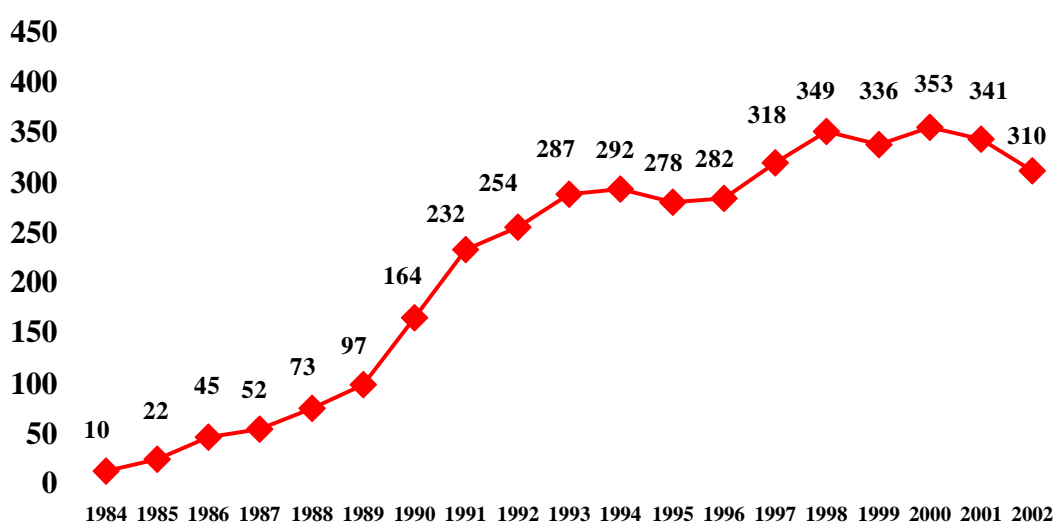
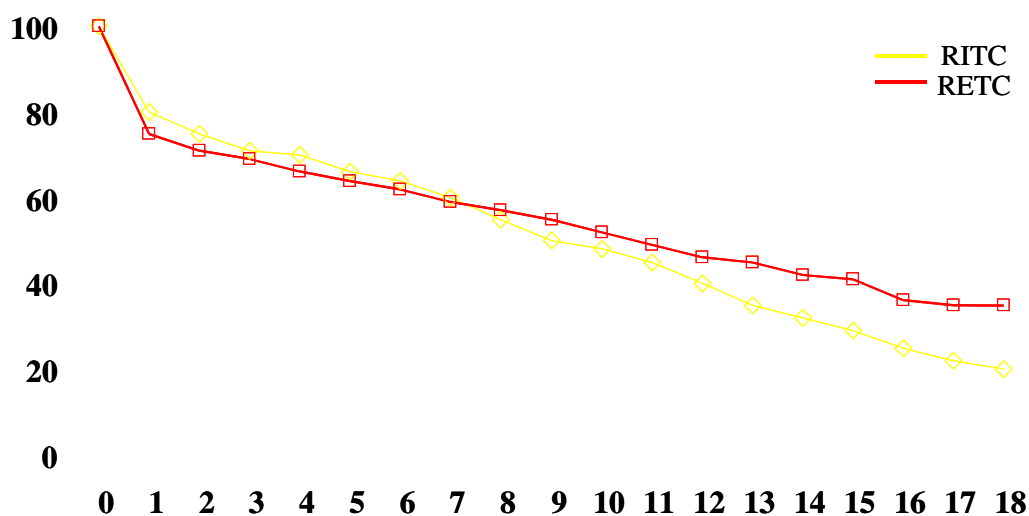


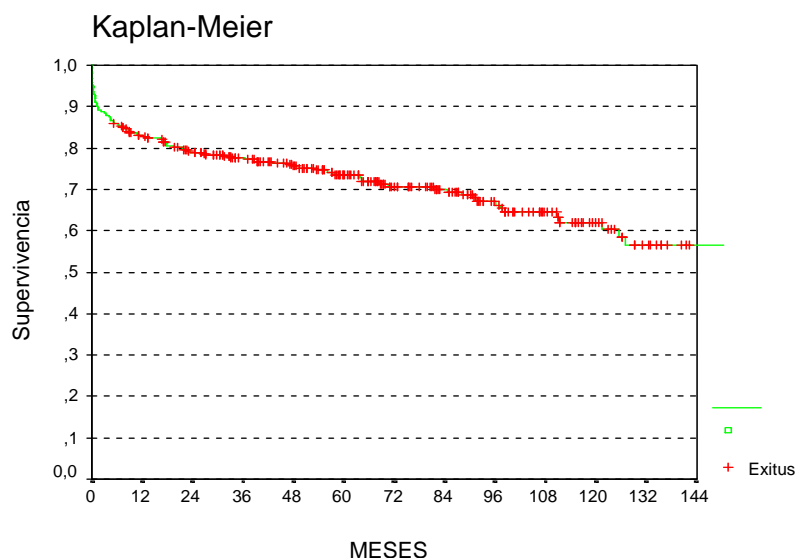
Figura I.4 : Supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados, comparando el Registro Nacional de Trasplante Cardíaco (RNTXCO) frente al Registro Internacional (ISHLT). Datos de 2002.



2.1.3 Actividad trasplantadora en el Hospital 12 de Octubre.

Desde el comienzo del programa en enero de 1991 hasta el 31 de Diciembre de 2003, se han realizado 330 trasplantes cardíacos. El rango de trasplantes realizados anualmente oscila entre 17 y 36 con una media de 26 trasplantes cardíacos / año. La supervivencia de los pacientes en este programa es superior a la recogida por el Registro Nacional e Internacional. Figura I.5.

Figura I.5. Supervivencia H. 12 DE OCTUBRE. (1991-2003).



2.1.4 El candidato a trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco es el tratamiento internacionalmente aceptado para la insuficiencia cardiaca en estado terminal. Aumenta significativamente la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de estos pacientes, en relación con el tratamiento convencional, siempre que se apliquen los criterios de selección apropiados (215). Las indicaciones actuales de trasplante se realizan en pacientes con: insuficiencia cardiaca terminal, en clase funcional III y/o IV de la NYHA, con riesgo de muerte súbita, ausencia de respuesta a un tratamiento médico máximo o sin opción de tratamiento quirúrgico estándar y una expectativa de vida inferior a un año.

Las indicaciones aceptadas para trasplante cardiaco, por la “24 th Bethesda Conference on Cardiac Transplantation” son: (tabla I.5) (216).

Tabla I.5: Indicaciones aceptadas para trasplante cardiaco

•INDICACIONES ACEPTADAS
•Consumo máximo de oxígeno < de 14 ml/Kg/min (o < 40% del valor previsto) y limitación de las actividades diarias.
•Isquemia severa que limita la actividad física, no revascularizable.
•Arritmias ventriculares recurrentes y refractarias a cualquier modalidad terapéutica.
•Dificultad manifiesta en el balance hidroelectrolítico a pesar de tratamiento y cumplimiento adecuado.
INDICACIONES INADECUADAS (en ausencia de indicación adecuada)
•Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 20%.
•Clase funcional del NYHA III o IV.
•Historia de arritmias ventriculares.
•Consumo máximo de oxígeno > 15 ml/kg/minuto.

Finalmente, el trasplante cardiaco debe ser considerado sólo en ausencia de condiciones comórbidas que puedan afectar la situación funcional o la supervivencia a largo plazo ofrecida por el procedimiento (217) (Tabla I.6).

Tabla I.6. – Condiciones comórbidas que pueden afectar la morbilidad y mortalidad después de un trasplante cardiaco.

•Edad superior a 60 años.
•Enfermedad sistémica coexistente, de mal pronóstico.
•Enfermedad miocárdica infiltrativa o inflamatoria.
•Hipertensión arterial pulmonar irreversible.
•Enfermedad parenquimatosa pulmonar irreversible.
•Tromboembolismo pulmonar agudo.
•Enfermedad vascular periférica y/o cerebrovascular de grado severo.
•Insuficiencia renal irreversible.
•Enfermedad hepática irreversible.
•Úlcera péptica activa, diverticulosis o diverticulitis aguda.
•Diabetes mellitus insulín dependiente, con daño en órganos diana.
•Obesidad u osteoporosis severa.
•Infección activa.
•Neoplasia coexistente.
•Inestabilidad psicosocial, abuso de drogas o ambas.

2.1.5 Perfil del paciente trasplantado.

Internacional

La distribución por edades de los pacientes receptores de trasplante cardiaco en el mundo se muestra en la figura I.6. Las indicaciones más frecuentes en el ámbito internacional son la enfermedad coronaria y la miocardiopatía dilatada.(218). Figura I.7

Figura I.6. Distribución por edades de los receptores de trasplante cardiaco (1/1982-6/2003).

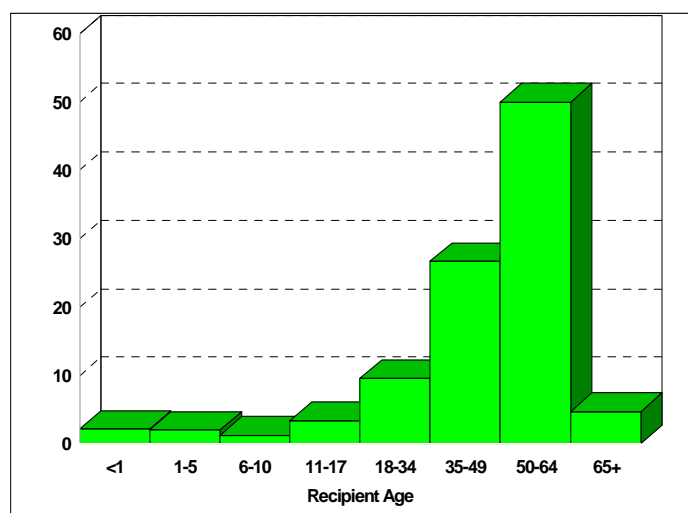
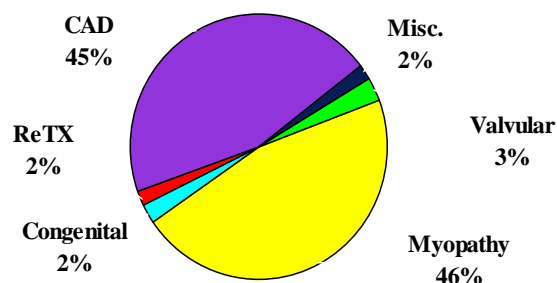
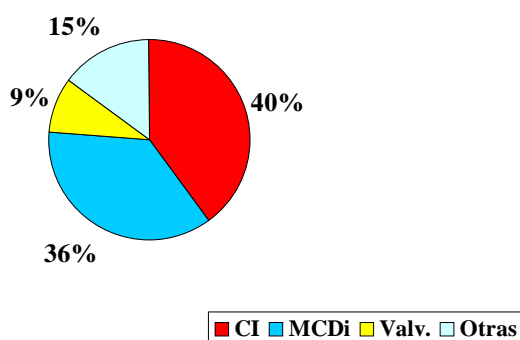


Figura I.7. Indicaciones de trasplante cardiaco en adultos Registro Internacional.

Nacional

En nuestro país, la edad media del paciente objeto de trasplante es de 49 ± 14 años, de sexo varón (83% varones, 17% mujeres), con un peso medio de 70 ± 3 kg y una talla de 167 ± 8 cm.

Las causas más comunes de insuficiencia cardiaca en los pacientes referidos para trasplante, según el Registro Nacional de Trasplante Cardiaco (figura I.8), son: cardiopatía isquémica (40%), miocardiopatía dilatada (36%), enfermedad valvular (9%) y otras (15%).

Figura I.8. Indicaciones de trasplante cardiaco en adultos Registro Nacional.

2.1.6 Inmunosupresión el trasplante cardiaco

La inmunosupresión se inicia acorde de acuerdo con protocolos institucionales, variando el momento de inicio y la dosis de la denominada “triple terapia convencional”, que consiste en la administración de **ciclosporina, azatioprina y corticoides**.

El uso de regímenes con triple terapia ha mejorado la supervivencia de los pacientes en la era “postciclosporina” y ha estimulado a reducir la dosis, y por tanto los efectos secundarios, de los fármacos.

a. Ciclosporina

La ciclosporina es un péptido natural de origen fúngico, con un complejo mecanismo de acción a través de la interferencia de las señales entre linfocitos T mediadas por interleucinas, que deprime fundamentalmente la inmunidad celular.

Es el pilar de la inmunosupresión a largo plazo en el trasplante cardiaco. Los niveles séricos de ciclosporina (íntimamente relacionados con la toxicidad y la eficacia inmunosupresora), requieren frecuentes determinaciones. Sus efectos secundarios más frecuentes son: neurotoxicidad (sobre todo temblor), hipertensión y nefrotoxicidad.

La dosis de mantenimiento de ciclosporina se ajusta para mantener los niveles séricos entre 200-300 ng/ml durante los tres primeros meses postrasplante y de 100-200 ng/ml posteriormente.

b. Azatioprina

Es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa a través de la interferencia con la síntesis del ácido desoxirribonucleico. Afecta de forma predominante la inmunidad celular y en menor grado la inmunidad humoral.

La dosis postoperatoria de mantenimiento es de 2 a 4 mgrs/Kg/día y debe ajustarse para mantener una cifra de leucocitos superior a 4000 células por milímetro cúbico. Sus principales efectos secundarios son: mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y excepcionalmente pancreatitis y hepatitis tóxica.

c. Corticoides

Estas sustancias hormonales son empleadas en el trasplante de órganos desde su etapa inicial. Su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la transcripción de genes que codifican ciertas citokinas en las células del sistema inmune y en el secuestro y lisis de monocitos y linfocitos T.

Aunque son usados a altas dosis en el periodo perioperatorio, la dosis de mantenimiento se sitúa en torno a 0.2-0.3 mgrs/Kg/día.

La dosis de esteroides puede ser reducida de forma progresiva acorde con el resultado de las sucesivas biopsias endomiocárdicas, incluso si es tolerado, puede suspenderse en algunos pacientes (219). Sus efectos secundarios son múltiples y se describen en la tabla I.7.

Tabla I.7 Efectos secundarios de los corticoides.

Mayor susceptibilidad a infecciones.
Hipertensión arterial por retención hidrosalina.
Hiperlipidemia.
Úlcus péptico.
Agravamiento o precipitación de diabetes.
Retraso en el crecimiento.
Osteoporosis.
Necrosis aséptica de cabeza de hueso largo.
Cataratas.
Trastornos neuropsiquiátricos.

d. Otros fármacos inmunosupresores

Además de la triple terapia inmunosupresora, algunos centros utilizan fármacos antilinfocíticos, como la globulina antitimocítica o los anticuerpos monoclonales anticélulas T (OKT3), para la “inducción” precoz de inmunosupresión tras el trasplante. Estos esquemas de inducción retrasan la aparición del primer episodio de rechazo miocárdico y permiten reducir la dosis de esteroides durante el periodo postquirúrgico (220).

Aunque es amplio el espectro de los novedosos agentes inmunosupresores, dos son los que se han introducido en el trasplante cardiaco en los últimos años: tacrolimus (previamente conocido como FK 506) y micofenolato mofetil (221).

2.1.7 Rechazo

La definición de rechazo adoptada por el “Transplant Cardiologists Research Database” (222) incluye todo evento clínico que es tratado con incremento significativo de la inmunosupresión y que generalmente, aunque no de forma imprescindible, se acompaña de hallazgos compatibles en la biopsia. La mayoría de los centros utilizan un protocolo de biopsias de rutina realizándose semanal o quincenalmente inmediatamente tras el trasplante, para posteriormente alargar el intervalo entre biopsias hasta el primer año. A partir de ese momento, la biopsia de rutina se realiza semestral o anualmente. La mayor parte de los rechazos son detectados durante los primeros 3 a 6 meses tras el trasplante.

Rechazo agudo celular

Mediado por células. La Sociedad Internacional de Trasplante Cardiaco y Pulmonar (ISHLT) propuso en 1990 un sistema de gradación que proporcionaba una fórmula estandarizada para comparación interinstitucional (223).

Tabla I.8: Clasificación del Rechazo Agudo Celular, de la International Society for Heart Transplantation.

Grado 0: no evidencia de rechazo. Miocardio normal.

Grado 1A: Rechazo agudo leve focal; se define por encontrar en uno o más fragmentos de biopsia un foco de grandes linfocitos en localización perivascular o intersticial, sin producir daño miocárdico.

Grado 1B: Rechazo agudo leve difuso; las lesiones son superponibles al anterior, en las características del infiltrado, pero su cuantía es mayor y se disponen con carácter difuso.

Grado 2: Rechazo agudo moderado focal; se define morfológicamente por la presencia de un foco de necrosis miocitaria con infiltración en el mismo de grandes linfocitos, con o sin eosinófilos. Debe existir distorsión arquitectural.

Grado 3A: Rechazo agudo moderado multifocal. Lesiones superponibles a las descritas en 2, pero en mayor cuantía y con carácter multifocal.

Grado 3B: Rechazo agudo severo, borderline, difuso. Representa un proceso inflamatorio difuso en varios de los fragmentos del tejido de la biopsia. Es importante la presencia de necrosis miocitaria en éstos focos de infiltrado inflamatorio constituidos por grandes linfocitos, en un infiltrado agresivo, con eosinófilos y ocasionales neutrófilos. No es habitual la hemorragia.

Grado 4: rechazo agudo severo; la naturaleza del infiltrado es polimorfa, difusa y agresiva. Incluye linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. Siempre hay necrosis miocitaria y a menudo también edema y hemorragia.

El tratamiento de primera línea para el rechazo moderado es el choque oral (224) o intravenoso de esteroides (225). Formas más severas de rechazo agudo o cuando coexiste con disfunción del injerto, requieren un tratamiento más agresivo, generalmente una combinación de esteroides y agentes antilinfocíticos (226).

Rechazo humoral o vascular

Esta forma de rechazo está mediada por anticuerpos. En el tratamiento de este tipo de rechazo se han mostrado eficaces la plasmaféresis, los esteroides y la ciclofosfamida (227).

2.2 ALTERACIONES DE LA MASA ÓSEA EN TRASPLANTE CARDIACO.

El trasplante de órganos es una terapia, ya consolidada, en los últimos estadios de enfermedad renal, hepática, cardíaca y pulmonar. La supervivencia después del trasplante ha mejorado y el número de trasplantes de órganos que se realizan aumenta cada año. Aunque los receptores de trasplante de órganos se benefician hoy en día de una mayor supervivencia, complicaciones a largo plazo, como es la osteoporosis y por lo tanto la mayor propensión a la fractura, afecta adversamente a la calidad de vida.

La patogénesis de la enfermedad metabólica ósea en estos pacientes es compleja y no bien conocida. Esta relacionada probablemente con una combinación de “insultos” al hueso que ocurren tanto antes como después del trasplante. Los pacientes pre y postrasplante, como aquellos pacientes con enfermedad crónica, están expuestos a diferentes factores que pueden afectar el metabolismo mineral óseo. Existen múltiples factores que podrían influir en ella, entre ellos, los factores de riesgo de la osteoporosis (deficiencia de calcio y de vitamina D, insuficiencia renal moderada,

hiperparatiroidismo secundario, inactividad, alcoholismo, tabaquismo, menopausia, etc.), las medicaciones utilizadas pretrasplante (diuréticos, glucocorticoides, anticoagulantes) además de la enfermedad de base (caquexia cardiaca, fallo para alcanzar el pico de masa ósea en cardiopatías congénitas) (3, 228-231) pero parece que el efecto de la terapia inmunosupresora es fundamental en la inducción de la pérdida ósea postrasplante (228, 231, 232-234)

En el periodo postrasplante los pacientes están sometidos a un régimen terapéutico que normalmente incluye altas dosis de glucocorticoides, la causa más común de osteoporosis secundaria. Pero además se prescriben asociados con otros agentes inmunosupresores como son los inhibidores calcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus), rapamicina, micofenolato mofetil y azatioprina. Parece que de estos agentes ciclosporina A y Tacrolimus tienen efectos adversos sobre la integridad esquelética. Parece que los efectos esqueléticos, independientes e interrelacionados, de los glucocorticoides y de los inhibidores calcineurínicos lleva a una forma de enfermedad ósea caracterizada por una rápida pérdida y alta tasa de fracturas.

La prevalencia de osteoporosis en pacientes en espera de trasplante cardíaco es de 8% a 23%, y del 35%-50% de osteopenia, siguiendo los criterios de osteoporosis de la OMS. La prevalencia de osteoporosis postrasplante cardíaco en los diferentes estudios publicados varía del 11,5-56% en columna lumbar y 15,4-33% en cuello femoral (235-242) La complicación clínica de la osteoporosis va a ser la fractura (más frecuente a nivel vertebral) que va a complicar de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes.

La incidencia de fracturas vertebrales descrita en el primer año postrasplante es alta del 21- 53% (5, 243-245).

Hasta el momento actual hay una experiencia limitada con terapia antirresortiva para el tratamiento de la pérdida de masa ósea en estos pacientes, y no existen pautas establecidas para su prevención y tratamiento (239, 246-251).

2.2.1 Efectos óseos de las drogas inmunosupresoras:

2.2.1.1 Glucocorticoides

Los glucocorticoides se incluyen en la mayoría de los regímenes inmunosupresores postrasplante. El paciente candidato a trasplante recibe altas dosis (>100 mg día de prednisona o prednisolona en el periodo pre y postrasplante inmediato) con una posterior reducción progresiva de dosis e incrementos transitorios (a veces con altas dosis de choque) durante los episodios de rechazo. La introducción de la ciclosporina A y del tacrolimus y más recientemente del micofenolato y la rapamicina ha permitido reducir más rápidamente la dosis de corticoides. Sin embargo hay todavía suficiente importante exposición a los glucocorticoides sobre todo en el periodo temprano postrasplante que va a conducir a una significativa pérdida ósea (252).

Los glucocorticoides, como ya vimos, reducen la DMO, sobre todo en localizaciones trabeculares, aun en pequeñas dosis (equivalentes a 2,5 /7,5 mg/día de prednisona) parece que se asocia a un marcado incremento del riesgo de fractura (253). Sus efectos en hueso se han descrito en el punto 1.5.2.2 de este trabajo. Los efectos sobre la resorción son menores comparados con los efectos profundos en la formación. Actualmente se acepta que la administración crónica de GC se asocia con una disminución de la resorción ósea. Se cree que el incremento de la resorción observada en las fases tempranas y posteriores del postrasplante es el resultado de la asociación de otros mecanismos (inhibidores calcineurínicos, otras medicaciones, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo secundario, inmovilidad, factores nutricionales).

No debemos olvidar otros efectos secundarios en estos pacientes como la miopatía, inducida por GC, que puede contribuir a la pérdida ósea alterando la acción de la fuerza de gravedad en el esqueleto y disminuyendo la carga y movilidad.

Kerschman-Schindl K y colaboradores no encuentran relación con la dosis diaria y acumulada de corticoides y la DMO, en pacientes evaluados a 31 ± 25 meses del trasplante (254). Esta relación tampoco se encuentra otras series de trasplantes cardiacos en los trabajos de (237, 255, 256), aunque si en la serie de Shane y col. (1997) y en el reciente trabajo de Dalle Carbonare y colaboradores describiendo una relación inversa entre la dosis media diaria de glucocorticoides y DMO (257).

La suspensión de los GC se ha asociado con un incremento significativo en los marcadores de formación ósea y pequeños cambios en los de resorción ósea en los pacientes (258).

La tendencia actual con protocolos libres de esteroides para los pacientes con osteoporosis severa, o la de retirada temprana de esteroides (entre 6 y 12 meses) que puede ser alcanzada con éxito en el 50-80%, puede minimizar las consecuencias de la inmunosupresión en estos pacientes. Una revisión de la literatura realizada recientemente, recoge en sus conclusiones un riesgo ligeramente menor de pérdida ósea, aunque pocos trabajos recogidos en esta revisión reseñan las consecuencias de la retirada de esteroides en la densidad de masa ósea o en la incidencia de fracturas (259).

2.2.1.2 Ciclosporina

La introducción de la ciclosporina (CsA) en el régimen inmunosupresor postrasplante al inicio de los años 80 se asoció con una marcada reducción de los episodios de rechazo y una mejoría de la supervivencia del injerto (260).

En el hueso tiene una acción controvertida. Estudios recientes sugieren que la calcineurina puede regular la diferenciación de osteoblastos y osteoclastos (261, 262). En estudios invitro se ha visto que la CSA inhibe la resorción ósea en osteoclastos aislados (233; 263) e inhibe la formación de osteoclastos en cultivos de médula (264). Sin embargo en estudios en vivo se sugiere que la CsA tiene un efecto adverso independiente en el hueso y en el metabolismo mineral que puede contribuir a la pérdida ósea después del trasplante de órganos. En ratas se produce una rápida pérdida de hueso trabecular, afectando también en menor medida al hueso cortical, que puede ser dosis y duración dependiente, produciéndose un incremento marcado tanto de resorción como de formación, incremento de los niveles de osteocalcina y de 1,25(OH)₂D (233, 265). Para Epstein la elevación de osteocalcina que acompaña a la administración de ciclosporina, es un indicador de este rápido remodelado, además él considera que este punto discrimina la pérdida ósea producida por GC y la de CsA, ya que los GC son potentes inhibidores de la síntesis de osteocalcina (266). Parece que esta pérdida es independiente de la función renal, y se asocia a un déficit de testosterona (267).

En el modelo con ratas agentes antirresortivos, como los estrógenos, el raloxifeno, la calcitonina, y bifosfonatos han demostrado que disminuye la pérdida ósea inducida por CsA (268-272).

El mecanismo de la pérdida de masa ósea inducida por la CsA, permanece desconocido (2). Es posible que el incremento del remodelado óseo sea producido por efectos directos de la CsA en la expresión de los genes calciniurínicos en los osteoclastos (274), sin embargo los linfocitos T son mediadores esenciales de sus efectos in vivo, sugiriendo que la CsA puede actuar en las células óseas indirectamente por cambios en la producción de citokinas debido a alteraciones en la función de la células T (275). Estos estudios en modelos animales sugieren que la CsA puede, en parte, mediar en el alto remodelado de la enfermedad ósea postrasplante. Parte de su acción podría deberse a una combinación de acción sobre factores locales (interleukina I,..), producción de insuficiencia renal, alteración de la función gonadal (233) No olvidemos que los efectos nefrotóxicos de la CsA pueden causar disminución de la síntesis de calcitriol, e hiperparatiroidismo secundario, incrementando la resorción y disminuyendo por lo tanto la DMO.

Por otra parte en estudios realizados en pacientes trasplantados renales en régimen de inmunosupresión libre de esteroides, no encuentran pérdida ósea (275-277) en cambio otro estudio encuentra pérdidas óseas similares en pacientes trasplantados renales en tratamiento con monoterapia de CsA que los que toman prednisona y azatioprina (278). En otro estudio se relaciona la dosis acumulada de CsA, con la pérdida ósea durante los primeros 2 años del trasplante independiente de los efectos de los GC (279). En trasplante hepático el uso de CsA, no asociado a prednisona, se caracteriza por una significativa menor pérdida de masa ósea, que cuando se utilizan conjuntamente (280). Este mismo hallazgo lo describe Aroldi A y colaboradores en un trabajo en trasplante renal, comparando pacientes en tratamiento con tres regímenes de inmunosupresión, encontrando que los pacientes que reciben CsA, en régimen libre de GC, incrementan la masa ósea a 18 m, disminuyendo en aquellos que mantenían tratamiento con GC (281). En el trasplante cardiaco se ha relacionado el alto remodelado (aumento de osteocalcina e hidroxiprolina en postrasplante tardío, cuando las dosis de prednisona son menores, con un efecto de la CsA (235). El efecto de

pérdida ósea observado en cadera postrasplante tardío puede reflejar un aumento de PTH, secundario o de origen desconocido o efecto perjudicial de CsA (237).

Anijar y colaboradores no encuentran relación entre la DMO postrasplante (25.4 ± 21.1 meses) y la dosis acumulada de CsA, si encuentran relación con la dosis acumulada de GC. (282).

Por otra parte muchos autores consideran que la los Gc tienen mayor papel que la CsA en la pérdida ósea temprana tras el trasplante cardíaco. Shane y colaboradores encuentran correlación positiva entre la dosis acumulada de prednisona a los tres meses del trasplante y pérdida ósea en cuello femoral, la dosis diaria de prednisona y el incremento de pérdida ósea en la segunda mitad del primer año, grado de supresión de los niveles de osteocalcina y temprana pérdida ósea, con una relación negativa entre la dosis diaria de prednisona y los niveles de osteocalcina (228). Aunque consideran que la asociación de la CsA incremento de la resorción ósea, y las altas dosis de glucocorticoides (inhibición de los osteoblastos) desacoplan el par resorción –formación (243)

2.2.1.3 *Tacrolimus (FK 506)*

Es otro inhibidor calciniurínico que inhibe el la expresión del gen de citoquinas la activación de las células T y su proliferación, causando también pérdida de hueso trabecular en las ratas (263). Difiere de la CsA en que no produce una elevación de los niveles de osteocalcina y de 1,25(OH)₂D (Epstein 1996). En trasplante cardíaco se ha comunicado rápida pérdida ósea con este fármaco, aunque el régimen de inmunosupresión incluía esteroides (283, 284). El FK506 parece que causa menor pérdida ósea en humanos que la CsA, probablemente en relación con un menores dosis de GC, en los pacientes que reciben Tacrolimus. (285, 286).

2.2.1.4 *Otros fármacos Inmunosupresores*

Hay información limitada sobre el efecto de otras drogas inmunosupresoras en la DMO y el metabolismo óseo. Parece que el tratamiento con Azatioprina, Sirolimus (Rapamicina) y Micofenolato Mofetil, no producen pérdida ósea en los modelos en ratas (Stein E, 2007). La asociación de Azatioprina y CsA no aumenta la osteopenia producida por la CsA (287).

2.2.2 Densidad Mineral ósea en Trasplante Cardíaco

En pacientes en los últimos estadios de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se ha descrito una baja masa ósea y alta prevalencia de fracturas (4, 288-290). Muchmore y colab (1992), encuentran que los pacientes en espera de trasplante cardíaco, tienen un 20% menos de DMO vertebral, que el grupo control de su misma edad y sexo. Lee observa que el 14% de los pacientes en espera de trasplante tienen evidencia radiológica de fractura vertebral. Shane encuentra en 101 pacientes con severa ICC osteoporosis en cuello femoral en un 19% y osteopenia en 42%, solo el 50% tienen una DMO normal en columna lumbar.

Kerschman-Schindl K (2003) y colaboradores comparan un grupo de pacientes candidatos a trasplante con pacientes trasplantados (31 ± 25 meses después del trasplante), encontrando a nivel de cuello femoral osteopenia en aproximadamente el 50% de los pacientes pre y postrasplante, y osteoporosis en el doble de los receptores (16% candidatos, 34% de los receptores).

En un reciente trabajo para valorar la prevalencia de Osteoporosis en pacientes en espera de trasplante de órganos sólidos, encuentran en los candidatos a trasplante cardíaco un 23% de osteoporosis y un 35% de osteopenia (241).

La osteoporosis es una complicación con una alta prevalencia en receptores de trasplante cardíaco de largo tiempo de evolución. Se ha descrito osteoporosis (Z-score ≤ -2 en columna lumbar y cuello femoral), aproximadamente 2 años después del trasplante en el 28% y 20% respectivamente en 40 receptores de trasplante cardíaco (Shane 1993); incrementándose a mayor tiempo de evolución (35% de los pacientes con un tiempo de evolución de 35 ± 27 m, presentaban Z-score ≤ -2 en columna lumbar) en el estudio de (236). En un estudio transversal, en pacientes con tiempo medio de evolución de 57 meses, se ha observado baja masa ósea (T score < -1) en el 26% de columna lumbar y en el 66% de cuello femoral (291). Por otra parte adolescentes que fueron sometidos a trasplante cardíaco, presenta en la edad adulta menor masa ósea en columna lumbar y cuello femoral, que el grupo control de igual edad y sexo., probablemente por no conseguir el óptimo pico de masa ósea (240).

Se ha observado pérdida significativa de masa ósea, en el 97% de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco (291) Parece en los diferentes estudios, que la rápida pérdida de masa ósea se produce en el primer año postrasplante y probablemente entre los primeros 3-6 meses con pérdidas en columna lumbar del 6-15% (4, 199, 237, 248, 255, 256, 292-295), comparada con la media de la mujer sana del 0,53% por año y 0,3% para el hombre (296, 297). Después se produce una ralentización de la pérdida ósea, con una estabilización en el primer y segundo año (4, 255, 289, 291) y en algunos trabajos se describe recuperación durante el tercer año (4, 256). La DMO en cuello femoral disminuye del 6-11% en el primer año (4, 237, 293, 294).

Algunos estudios encuentran asociación entre la dosis de corticoides (4) y la pérdida de masa ósea, esta asociación no se encuentra en otros trabajos (237, 256, 292).

2.2.3 Fracturas en trasplante cardiaco

Estudios transversales encuentran prevalencia de fracturas del 22-48% (235, 290, 298-300). Ramsey-Goldman R y colaboradores realizaron un estudio para valorar el incremento de riesgo de fractura en pacientes tras trasplante de órganos sólidos, y encuentran que la incidencia de fracturas es 13 veces mayor que la esperada en receptores, varones, de trasplante cardiaco entre 45-64 años de edad (aunque dado el método de valoración, recogida de fracturas sintomáticas mediante e-mail, teléfono, revisión médica, etc., puede resultar en una infravaloración de las fracturas asintomáticas, como ellos mismos comentan) (301).

La incidencia de fracturas en el trasplante cardiaco va de un 18-53%. Shane encuentra una incidencia del 36%, en el primer año del trasplante, con una afectación predominante de columna, encontrando que el 85% de los pacientes que se fracturan lo hacen en los primeros seis meses (243). En otro estudio Europeo encuentran que un tercio de los pacientes tienen fractura al finalizar el tercer año, encontrando que los pacientes con una T-score por debajo de -1 tienen mayor riesgo de fractura vertebral (5). En estudios más recientes, pacientes con tratamiento para prevenir la pérdida de masa ósea, se encuentra una incidencia menor de fractura vertebral, del 14%-7%, en el primer año postrasplante (9, 251, 302). Fahrleitner y colb, en un estudio para valorar la eficacia del tratamiento con Ibandronato, encuentra en el grupo control una incidencia de fracturas vertebrales en el 53%, en el primer año postrasplante (245).

No es posible predecir el riesgo individual de fractura, ya que las fracturas ocurren en pacientes con DMO normal (235, 300). Höfle y colab. encuentran en el postrasplante tardío (4.4 ± 2.5 años), fracturas en el 48.2% de los pacientes, el 20% de los pacientes con DMO normal tienen fracturas en este estudio (1 de 5), el 50% de los osteopenicos (7 de 14), y el 60% de los osteoporoticos (5 de 8). La DMO en cadera (triángulo de Ward) es menor en los pacientes con fx vertebral (300).

2.2.4 Marcadores del remodelado óseo en trasplante cardiaco

En pacientes en últimos estadios de ICC, candidatos a trasplante se ha observado una alteración en el equilibrio formación resorción ósea, con disminución de la osteocalcina en 56%, y elevación de la desoxipiridinolina. Encontrando disminución de 25-OH-Vitamina D en el 18% de los pacientes (303)

Schleithoff SS (2003) y colaboradores comparan los resultados de pacientes con severa ICC, y un grupo control de sujetos sanos, pareados por edad y sexo., los pacientes con ICC presentan unos niveles de 25(OH) Vitamina D, y de calcitriol, 34% y 22% menores respectivamente que el grupo control, esta situación es debida probablemente al sedentarismo, y una disminución de las actividades en el exterior, provocando como consecuencia, una disminución de la síntesis de vitamina D, en la piel (304).

Shane E (1997) encuentra que la concentración baja de vitamina D pretrasplante se asocia con concentraciones de PTH en el límite superior de su rango, y con concentraciones de marcadores de resorción en orina (desoxipiridinolina, e hidroxiprolina) por encima del rango normal. No en todos los estudios se observa un incremento de la PTH. En un estudio japonés Nishio K y colab. (2003) sólo se encontraron niveles bajos de Fosfatasa Alcalina ósea en el grupo de ICC, mientras que los niveles de PTH y desoxipiridinolina, eran similares al grupo control. (305).

En el periodo inicial postrasplante encontramos un incremento de los marcadores de resorción ósea (4, 237, 255) y una disminución de los marcadores de formación sobre todo de la osteocalcina (2, 4, 255, 292). Estas alteraciones disminuyen encontrándose en el rango alto de la normalidad a los 6-12 meses del trasplante (4, 255,

292). Las altas dosis de GC usadas en el periodo pretrasplante inmediato y primeros meses postrasplante, suprimen profundamente la formación ósea, pero cuando la dosis de GC disminuye, se restaura el déficit de hormonas sexuales, continua la pérdida ósea con niveles elevados de osteocalcina. (255), pudiendo representar la influencia de la CsA. Algunos estudios encuentran persistencia de alto turnover en el periodo tardío (235, 237, 252, 290, 298, 299) Esta elevación puede también estar relacionada con la insuficiencia renal que puede producir la CsA, y ser el resultado de un aumento de la PTH, (aunque este aumento de PTH podría ser de origen multifactorial). Esto se ha visto en algunos trabajos (237, 252, 299; 298), pero no en otros (4, 290).

Algunos grupos sugieren que la pérdida de masa ósea es causada por un turnover acelerado e hipogonadismo. (255). Se ha reportado disminuciones iniciales de testosterona con retorno a valores basales. (4).

En adolescentes (16 ± 3 años) receptores de trasplante cardiaco, a 19 meses del trasplante, se encuentra elevado turnover con aumento de los marcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea), y de resorción (piridinolina) comparado con grupo control, encontrando también una DMO en esqueleto axial menor (16% en columna lumbar y 13% en cuello femoral) (206).

Zittermann A y colab, en una revisión de las alteraciones de los marcadores en la ICC y en pacientes postrasplante cardiaco, resumen que la mayoría de los datos disponibles indican que los marcadores de formación ósea están marcadamente reducidos, y los de resorción aumentados el primer año postrasplante. El tratamiento preventivo los primeros seis meses después del trasplante, puede no ser suficiente para dar la óptima protección ante la precoz pérdida ósea (307).

2.2.5 Mecanismos de la pérdida ósea postrasplante:

El mecanismo de la pérdida ósea postrasplante y el de la fractura han sido descritos en diferentes trabajos (2, 308-310). Estos autores la dividen en dos fases dependiendo de la cantidad de tiempo que ha transcurrido desde el trasplante. Diferenciándose estas fases, sobre todo, por la presencia o ausencia de altas dosis de GC en el régimen de inmunosupresión.

2.2.5.1 *Periodo inmediato postrasplante (figura I.9).*

Durante los primeros 6 meses después de Tx, la dosis de GC es normalmente bastante alta lo que provoca una marcada supresión de la formación ósea en virtud de sus efectos sobre la reducción del número de osteoblastos, incremento de la apoptosis de los osteoblastos e inhibiendo la función de síntesis de los osteoblastos. Como ya hemos visto algunos estudios publicados han encontrado los marcadores séricos de formación, sobre todo la osteocalcina suprimida durante este tiempo. En este mismo periodo, se ha reportado un incremento de los marcadores urinarios de resorción ósea. La patogénesis del incremento en los marcadores de resorción se relaciona en parte con los efectos supresores de los GC en la síntesis de OPG por los osteoblastos, en el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (hipogonadismo) y en el transporte de calcio a través del intestino, del tubulo renal, y de las membranas de las células paratiroides. Además los efectos nefrotóxicos de la CsA y de FK 506 produce una disminución de la función renal, y disminución de la síntesis de 1,25 (OH)₂D, que también inhibe el transporte de calcio en el intestino. Tanto los GC como los inhibidores calcineurínicos tienen potencial para producir un incremento secundario en la secreción de PTH, que produce incremento en la resorción mediada por los osteoclastos. Además puede haber efectos directos de la CsA y FK506 que incrementa la resorción ósea. La administración concomitante de dosis altas de GC, y CsA (o FK 506) se asocia con un profundo desacoplamiento entre la resorción y la formación.

2.2.5.2 *Periodo tardío postrasplante (figura I.10).*

Cuando la dosis de GC desciende por debajo de 5 mg/día, la función osteoblástica se recupera y los efectos supresores de la formación ósea revierten. Formación ósea y resorción se reacomplan, pero el remodelado óseo permanece elevado, como ya hemos descrito. Probablemente por permanecer los efectos adversos de la CsA y del FK 506. Los efectos directos en el hueso y los indirectos mediados por la toxicidad renal pueden producir un hiperparatiroidismo secundario. Por ello la resorción permanece elevada. Cuando los corticoides se retiran la formación ósea se incrementa, resultando en un reajuste del remodelado. La tasa de pérdida de masa ósea se ralentiza y puede existir recuperación, sobre todo en la columna. Si la dosis de GC se incrementa para el tratamiento del rechazo, la fisiopatología vuelve a recordar la primera fase se desacopla la resorción y formación ósea, con reaparición de rápida pérdida ósea y alta tasa de fracturas.

Mecanismo de la pérdida ósea (308)

Figura I.9. Mecanismo de pérdida ósea postrasplante inmediato (1ª fase)

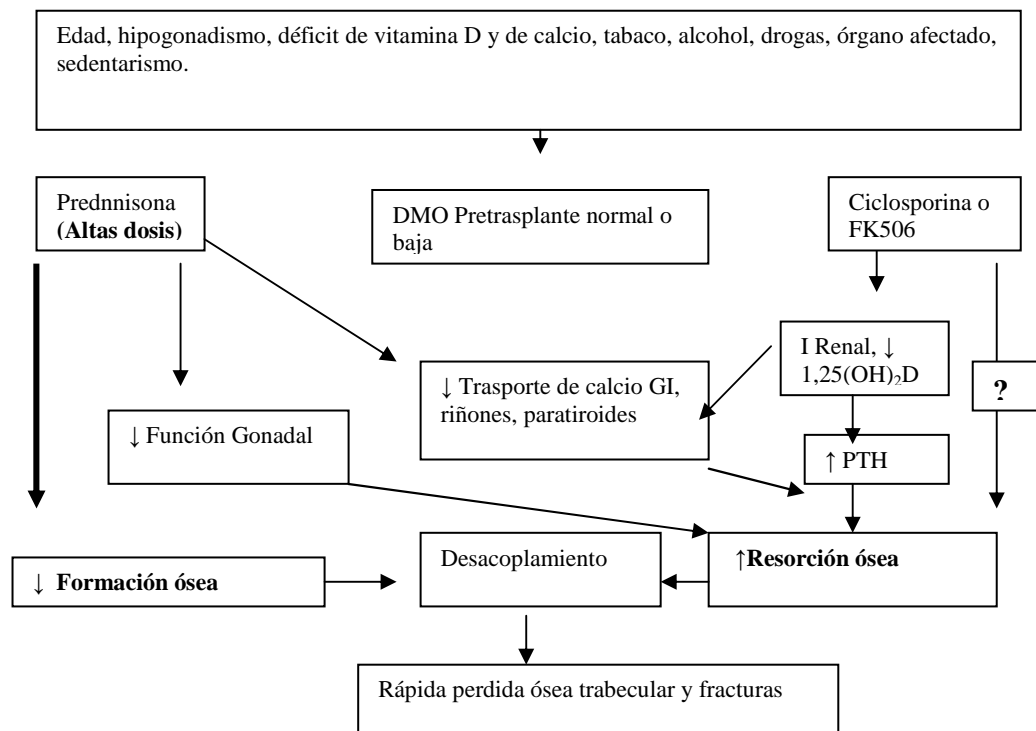
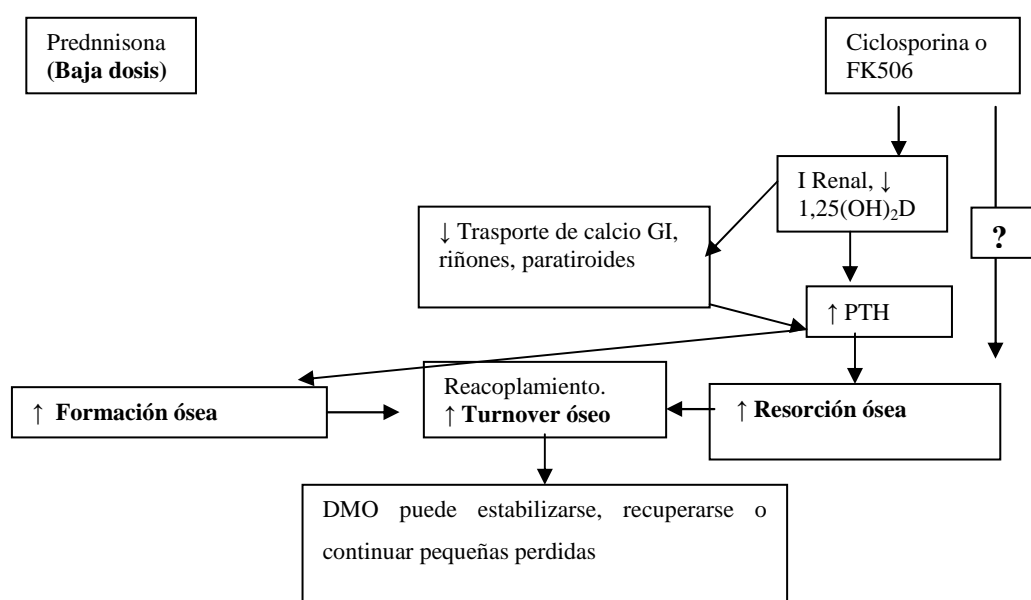


Figura I.10. Mecanismo de la pérdida ósea, en el postrasplante tardío (2ª fase)



2.2.6 Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea en trasplante cardíaco

Habría que distinguir estudios con la intervención próxima al trasplante (prevención), de aquellos con pérdida ósea estabilizada, más de 6-12 meses desde el Tx, que han pasado la pérdida ósea rápida (tratamiento).

2.2.6.1 Vitamina D y análogos

Se ha publicado prevalencia de insuficiencia de vitamina D (25-OH vitamina D < 30 ng/ml) después del trasplante de órganos en rango entre 51-97% y severa deficiencia entre 26 y 33 % (< 10 ng/ml). (311)

Los metabolitos de la vitamina D pueden reducir la pérdida ósea post-trasplante, revirtiendo la disminución de la absorción intestinal de calcio que producen los corticoides y directa o indirectamente suprimiendo la secreción de PTH (312).

Parece claro que la vitamina D, en dosis de 400- 1000 IU/día, no previene la pérdida significativa de masa ósea postrasplante (4, 251). Sin embargo, 25-OHD o terapia con calcidiol se ha asociado con significativo incremento de DMO durante los 18 meses después del Tx cardíaco, mientras que calcitonina y etidronato resultaban en una menor pérdida de la DMO. (7, 246)

Calcidiol ha mostrado que previene pérdida ósea en pacientes con trasplante cardíaco antiguo (246).

Calcitriol también se ha estudiado en pacientes con cardíaco, con resultados contradictorios. (249, 251, 284, 313, 314).

Stempfle y colabo. (1999). encuentran que el calcitriol a dosis bajas no reporta beneficios, en pacientes con largo tiempo de evolución del trasplante, pero si encuentran que es un tratamiento eficaz para evitar la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cuello femoral los dos primeros años tras el trasplante (284).

Con respecto a la prevención de la pérdida ósea en el periodo inmediato postrasplante, Sambrook y colegas (313, 314) han publicado dos estudios de calcitriol, el primero un estudio de 2 años a doble ciego de 65 trasplantes cardiacos y pulmonar, randomizados a placebo o calcitriol (0,5-0,75µg/día por 12-24 meses después del Trasplante. Todos reciben 600 mg de calcio al día. La pérdida en columna no difiere respecto a los grupos, 3% para los tratados con calcio solo y 2,9% para los tratados dos años con calcitriol y 5,6% para los tratados un año con calcitriol y el segundo con calcio. Pero hay una significativa menor perdida en cuello femoral a los 12 meses en ambos grupos de calcitriol (3,9%, 1,2% vs 6,6% en controles $P<0,05$). En cuello femoral los tratados con calcitriol 24 meses tienen menos perdidas que los tratados solo con calcio. La pérdida ósea para los pacientes solo con calcio fue de 8,3%, 5% para los de tratamiento con calcitriol 2 años y de 7,4% para los de calcitriol 1 año y calcio el segundo año. La tasa de fracturas fue menor en el grupo con calcitriol, pero el estudio no tiene suficiente poder estadístico. El segundo estudio del mismo grupo compara tasas de pérdida ósea en 41 pacientes randomizados que reciben calcitriol (0,5µg/día) o 2 ciclos de etidronato durante los primeros 6 meses después de un trasplante cardiaco o pulmonar con un seguimiento adicional de 12 meses (314). Los dos grupos de tratamiento se compararon con un grupo de referencia, con un grupo de pacientes trasplantados aproximadamente cinco años antes. A pesar de la terapia se produjo una significativa y comparable pérdida ósea (3-8%) en columna lumbar y cuello femoral en el grupo de estudio, pero fue menos pronunciada que en el grupo de referencia. La falta de coexistencia de la población de trasplantados limita la posibilidad de adscribir el posible beneficio al tratamiento. Ambos estudios sugieren que continúa una rápida pérdida ósea en el trasplante cardiaco y pulmonar después de dejar el tratamiento con calcitriol.

Por otra parte estos resultados están de acuerdo con aquellos de Van Cleemput y colegas quienes observan que un grupo de trasplante cardiaco randomizado a tratamiento con alfalcidol o etidronato cíclico mantiene una considerable pérdida ósea en columna lumbar (alfalcidol 7%; etidronato 10,3%) y cuello femoral (alfalcidol 5,6%; etidronato 8,9%) durante el primer año del trasplante (247).

La hipercalcemia y la hipercalciuria son efectos secundarios comunes en el tratamiento con vitamina D. Requiere una monitorización en suero y orina lo que ha hecho que no se seleccionen como primera opción en el tratamiento de la osteoporosis postrasplante, por el estrecha ventana terapéutica. Pero es necesario tratar con suplementos de colecalciferol, al menos para normalizar los niveles de 25OH vitamina D, dado la alta prevalencia de hipovitaminosis D en esta población. Se ha demostrado insuficiencia de vitamina D en el 91%, en una población de trasplantados cardiacos y hepáticos estudiados inmediatamente tras trasplante (315).

2.2.6.2 Bifosfonatos

Algunos estudios que evalúan profilaxis temprana con bifosfonatos orales utilizando el etidronato ciclico (2 sem/cada 3 meses) (7, 247) no encontraron beneficio en términos de pérdida ósea o riesgo de fracturas. Un estudio más reciente encuentra un efecto profiláctico protector del etidronato en el trasplante pulmonar y cardiaco, cuando se compara con el grupo histórico (sin embargo ocurre pérdida significativa de masa ósea en ambos grupos) (314).

Otros estudios (239, 251, 316, 317) sugieren que los bifosfonatos previenen la pérdida ósea tras el trasplante cardiaco. En un estudio abierto, una dosis aislada de palmidronato (60mg), seguida por etidronato cíclico (400mg/dos semanas) cada tres meses y calcitriol oral (0,25µg/día) previenen pérdida ósea en columna lumbar y cuello femoral y reduce la tasa de fracturas en un grupo de Tx cardiaco comparado con el grupo histórico (317). Repetidas dosis de palmidronato intravenoso en Tx cardiaco (239, 316) han demostrado que previenen la pérdida ósea lumbar y femoral y mejoran la DMO de pacientes con baja masa ósea o fracturas osteoporóticas después del trasplante, incluso cuando no se inició de inmediato (318). Bianda y colaboradores reportan pérdidas de solo el 1,9% y el 1,4% respectivamente en pacientes(n=14) que reciben pequeñas dosis de palmidronato (0,5 mg/Kg cada 3 meses) y 1000 mg de calcio, mientras que en pacientes(n=12) randomizados con calcitonina nasal (200 UI/ día) y calcitriol 0,25 o 0,50 µg/día, la DMO cae 7,4% en columna lumbar y 6,3% cuello femoral.

Shane compara pacientes randomizados a 1 año de tratamiento con alendronato (10 mg/día; n=74) o calcitriol (0,5 µg/día; n=75) (Shane 2004), primero se compararon entre ellos y después con un grupo no randomizado, trasplantados al mismo tiempo, y no tratados (n=27) todos reciben calcio y vitamina D (945 mg/día y vitamina D 1000UI/día). En la intención de tratar no se encontraron diferencias entre pérdida ósea e incidencia de fractura entre el grupo de calcitriol y el de alendronato. Pero el grupo de referencia pierde más en columna lumbar y cuello femoral y tiene más fracturas (13,6% vs 3,6 y 6,8% aunque no hay diferencias significativas) (251). En este trabajo encuentra hipercalcemia e hipercalciuria en el 8 y 27% respectivamente en el grupo de calcitriol. En un segundo trabajo de los mismos autores, tras retirada de los tratamientos, los pacientes en tratamiento con calcitriol presentan una elevación de marcadores pero no los de alendronato y la masa ósea permanece estable en ambos grupos (319).

En pacientes a los 6 meses del trasplante el clodronato mostró un incremento de la DMO, comparado con pacientes que recibían carbonato cálcico solamente (320).

Trabajos recientes con Ibandronato (2mg/IV/cada 3 meses), comparados con placebo, todos los pacientes reciben 500mg de carbonato cálcico y 400UI de vitaminaD, encuentran pérdidas de masa ósea en el grupo control del 25% en c lumbar y 23% cuello femoral, permaneciendo sin cambios en el grupo de Ibandronato. El 53% de los pacientes del grupo control presentan nuevas fracturas durante el estudio comparada con un 13% en el grupo en tratamiento (245).

Aunque los bifosfonatos parecen la terapia más prometedora en el manejo de la osteoporosis postrasplante. Pero permanecen dudas acerca de la administración óptima de bifosfonatos si es mejor la terapia continua o intermitente, duración del tratamiento, vía, cuando iniciarlo y el nivel de insuficiencia renal al que deben retirarse.

2.2.6.3 Calcitonina

Aunque como ya comentamos, la calcitonina, previene la pérdida ósea inducida por CsA en las ratas (270). En los diferentes trabajos publicados parece que es relativamente ineficaz en prevenir la pérdida ósea postrasplante cardíaco (7, 248, 250). Kapetanakis y colaboradores encuentran en una pequeña muestra de pacientes (12

pacientes) que la calcitonina (200 UI) frena la pérdida ósea en el postrasplante inmediato, manteniéndose estable en el trasplante tardío (7años), el grupo control presenta pérdida ósea significativa al año, pero se estabiliza y restaura la masa ósea en el periodo intermedio 3-4 años y en el tardío (321).

2.2.6.4 Terapia Hormonal.

El hipogonadismo es frecuente en los pacientes trasplantados en relación como ya vimos con la propia enfermedad cardíaca crónica, y el efecto, tanto de los GC como de la CsA, en la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Aunque estudios actuales (322) sugieren que la CsA, a la dosis usada comúnmente en el trasplante, no afecta negativamente la función gonadal. Los niveles de testosterona caen inmediatamente tras el trasplante y parece que se normaliza a los 6-12 meses.

Stief J y colaboradores realizan un estudio para valorar la influencia del tratamiento con testosterona en varones, trasplantados cardíacos, hipogonadales. Encuentran en su serie un 24% de pacientes hipogonadales, estos pacientes presentan menor DMO, significativa, respecto a los eugonadales. Pero a pesar del tratamiento con testosterona, no encuentran incremento en DMO al año y dos años, respecto al grupo normogonadal (323).

Fleischer y colaboradores (2008) estudian los niveles de testosterona sérica en una cohorte de trasplante cardíaco en seguimiento y no encuentran en el análisis de regresión múltiple relación entre la tasa de pérdida ósea y los niveles de testosterona total o libre en suero en el primer año (la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con Alendronato o con Calcitriol), a pesar de que la mayoría tienen bajos niveles de testosterona en algún punto los primeros dos años. Reseñan que los niveles en el postrasplante inmediato están en la parte baja del rango de normalidad (el 48%, corregidos por edad tienen niveles bajos de testosterona en suero) y que incrementan significativamente entre los dos y los 6 meses, permaneciendo por encima de los niveles basales y dentro del rango de normalidad el resto del estudio. Por el potencial riesgo de la terapia con testosterona (alteración de las enzimas hepáticas, hiperlipidemia, hipertrofia prostática.) solo se aconseja tratar a los varones que tienen un verdadero hipogonadismo.

2.2.6.5 Ejercicio

Ya vimos en el punto 1.7.1 los beneficios del ejercicio, con respecto a la masa ósea en la población general. En el trasplante cardíaco Braith y colaboradores han realizado varios estudios randomizados, y encuentran: que el ejercicio con resistencia restaura la masa ósea en el trasplante cardíaco (295, 324-326).

En su primer estudio, en pacientes sin tratamiento farmacológico, la pérdida de masa ósea a los 2 meses del trasplante cardíaco es de 12-15% en columna lumbar, y de 4,5-5,9% en cuello femoral, tras seis meses de entrenamiento con ejercicios de extensión lumbar, y ejercicios de resistencia en MMSS, y MMII, iniciados a los dos meses del trasplante, encuentran que el grupo entrenado restaura la DMO a niveles pretrasplante, mientras que el control continua la pérdida ósea en cuello femoral ($-7,2 \pm 3,7$ a los 6 meses), y en columna lumbar (16% respecto a los valores pretrasplante) (295).

Comparan en otro trabajo el efecto después de 6 meses, del tratamiento con alendronato (10mg/día), alendronato y ejercicio de resistencia, y no intervención. A los 2 meses del trasplante, antes del inicio del tratamiento encuentran pérdidas del 12% y 6% aproximadamente en columna lumbar y cuello femoral respectivamente. El grupo control continua con pérdidas del 6.6% a los 8 meses, en cuello femoral; el grupo con alendronato solo se mantiene estable con respecto a los dos meses postrasplante con pérdidas del 5% (leve recuperación), mientras que el grupo de entrenamiento y alendronato, recuperan masa ósea manteniendo pérdidas del 2% respecto al inicio del estudio. En columna lumbar las pérdidas son mayores que en cuello femoral a los 2 meses del trasplante, igual en los tres grupos, a los 8 meses no encuentra mejoría significativa en la DMO lumbar en el grupo con alendronato que mantiene pérdidas del 10%, mientras que alendronato asociado a ejercicios restaura la DMO al 3,4% del nivel pretrasplante. Concluyen que el tratamiento con alendronato y ejercicios, restaura la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cuello femoral, a los 6 meses de inicio de la terapia, siendo más eficaz que el tratamiento con alendronato solo (325). En un trabajo más reciente en trasplante pulmonar encuentra que iniciando el tratamiento con alendronato a los 7 días, no hay pérdida de masa ósea a 2 y 8 meses postrasplante en columna lumbar, aunque el beneficio es mayor asociando ejercicios con resistencia (327).

En un trabajo, del mismo grupo, se compara el tratamiento con calcitonina (calcitonina de Salmón 200UI/día) y calcitonina más ejercicio, para valorar la eficacia de la calcitonina y el estímulo osteogénico del ejercicio con resistencia, y concluye que el tratamiento con calcitonina atenúa la pérdida en cuello femoral (-3,3% a los 8 meses), pero no en columna lumbar (pérdidas del 16,9% a los 8 meses) mientras que el tratamiento con calcitonina y ejercicios es eficaz para evitar la pérdida ósea en cuello femoral, y además minimiza la pérdida en columna lumbar(-5% a los 8 meses).

Este autor revisa los efectos del ejercicio con carga en el hueso, y resume que la deformación producida por la carga, estimula la producción de factores paracrinos, y autocrinos, por acción de los osteocitos, que transforman la carga en señales bioquímicas. El ejercicio por ejemplo incrementa la IGF-I, y esto induce la proliferación y diferenciación de células osteoblasticas y sus acciones anabólicas. El incremento de IGF-I, va seguido de un aumento de las proteínas de la matriz ósea, osteocalcina y colageno, incrementándose la mineralización (326).

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis y su consecuencia, la fractura, aumenta la morbilidad y mortalidad en los pacientes que la sufren y altera la calidad de vida (311).

Los receptores de trasplante cardíaco presentan una baja masa ósea pretrasplante de origen multifactorial, y una rápida pérdida de masa ósea en la fase temprana del trasplante con una alta tasa de fracturas (4, 5, 245). La patogénesis de la osteoporosis postrasplante es compleja y no bien conocida. La búsqueda de estrategias de prevención y tratamiento tanto en el periodo temprano postrasplante como en los pacientes que esperan trasplante y en los receptores a largo plazo, es una necesidad. A pesar de los avances y las recomendaciones que se han establecido en los últimos años, la comunidad científica sigue investigando qué fármaco utilizar, cuándo iniciar el tratamiento y cuánto tiempo mantenerlo (6, 328).

Hay pocos estudios sobre la prevención de fracturas tras trasplante cardíaco inmediato y se sigue intentando identificar los factores que puedan predecir el riesgo individual de fractura. Es importante la evaluación y el seguimiento del tratamiento, en esta población especial, de los nuevos antiresortivos que han demostrado su eficacia en otras poblaciones de pacientes en tratamiento con glucocorticoides (117, 200, 329).

Además hay escasos estudios que analicen las alteraciones del metabolismo óseo en la población española de trasplantados cardíacos (7-9). Tampoco hemos encontrado ningún estudio, en nuestro país, que estudie la prevalencia de osteoporosis, la evolución de pérdida de masa ósea, e intente caracterizar a los pacientes con mayor riesgo de fractura en una población española de trasplantados cardíacos antes y después del tratamiento con los nuevos antiresortivos.

HIPÓTESIS

El tratamiento antiresortivo puede disminuir la pérdida de masa ósea y la incidencia de fracturas en el período postrasplante inmediato, en una población Española de trasplante cardíaco.

OBJETIVOS

1- Objetivos principales.

1. Valorar la efectividad de los tratamientos antirresortivo (calcitonina, etidronato y alendronato) sobre la masa ósea medida por densitometría y la tasa de fracturas (valorada en Rx, método semicuantitativo) en una población de receptores de trasplante cardíaco.
2. Caracterizar la población con riesgo de sufrir fractura en el periodo postrasplante inmediato (dos primeros años).

2- Objetivos secundarios.

1. Estudiar la densidad mineral y la prevalencia de osteoporosis en una población española de pacientes sometidos a trasplante cardíaco.
2. Determinar el modelo evolutivo de la densidad de masa ósea en los dos primeros años de trasplante, en pacientes sometidos a tratamiento antiresortivo.
 - 2.3 Analizar la evolución de masa ósea global, por sexo y ajustada por tratamiento en diferentes niveles: columna lumbar, cuello femoral, trocánter, intertrocánterea.
 - 2.4 Valorar la pérdida de masa ósea global y ajustada por tipo de tratamiento.
3. Analizar el efecto del tratamiento antiresortivo en de los marcadores de remodelado óseo y hormonas calciotropas, los dos primeros años postrasplante.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo de 2 años de duración, en la fase postrasplante inmediata, de pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el Hospital 12 de Octubre de Madrid.

- **Estudio transversal:** objetivo 2.1
- **Estudio longitudinal prospectivo de cohortes:**
 - Basal a los 6 y 12 y 24 meses.

2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El programa de trasplante cardiaco se inició en el año 1991 en el Hospital 12 de octubre. Desde el inicio del programa hasta abril de 2003 se han realizado 310 trasplantes.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que habían sido sometidos a trasplante cardíaco. Se excluyeron los menores de 18 años, los que fallecieron en los tres primeros meses postrasplante, pacientes que recibieron doble trasplante renal y cardiaco. Se excluyeron así mismo los pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, insuficiencia renal con creatininas mayores de 2.5 mg/dl en el estudio pretrasplante, nefrolitiasis detectada en ECO pretrasplante, tratamiento previo de osteoporosis (con terapia hormonal sustitutiva iniciada el año previo al trasplante, calcitonina, bifosfonatos u otros tratamientos que pudieran interferir en nuestro estudio).

Fueron incluidos en el estudio 222 pacientes sometidos a trasplante cardiaco ortotópico, Figura III.I.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para el trasplante y las exploraciones derivadas y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro hospitalario.

Los pacientes fueron valorados por el Servicio de Rehabilitación en los primeros 15 días postrasplante, recogiendo los datos de la hoja de protocolo (ver protocolo de estudio). Se realizó un estudio sanguíneo rutinario, y de hormonas y marcadores óseos (en sangre y orina), así como estudio densitométrico de columna lumbar, cadera total, cuello femoral, región trocantérea e intertrocantérea y radiografías laterales de columna dorsal y lumbar.

El control analítico se realizó basalmente a los 6, 12, 18 y 24 meses, se realizó densitometría ósea (DXA) de columna lumbar y cadera basalmente a los 6, 12 y 24 meses. El control radiológico para la valoración de fracturas se realizó a los 12 y 24 meses o en el momento de algún evento clínico con sospecha de fractura (traumatismo, dolor o sospecha de aplastamiento en el control rutinario de Rx de tórax).

Durante el estudio los pacientes fueron seguidos y valorados, coincidiendo con su visita al Servicio de Cardiología del Hospital 12 de octubre (Unidad de Trasplante Cardíaco), por el Servicio de Rehabilitación (Dra Lourdes Gil Fraguas) en colaboración con el Servicio de Endocrinología de este hospital.

Todos los pacientes fueron tratados con calcio y vitamina D (1000mg/día de Carbonato Cálcico y 800 UI de Vitamina D₃) y los pacientes con déficit severo de 25 OH vitamina D recibieron tratamiento con 25-hidroxyvitamina D en dosis de 16.000 UI a la semana hasta replecionar depósitos.

- 102 pacientes del total de la muestra recibieron solamente calcio y vitamina D₃ (1000mg/día de Carbonato Cálcico y 800 UI de VitaminaD₃).
- 42 recibieron tratamiento con Calcitonina de Salmón a dosis de 200 UI/día. (alternando fosas nasales), 1000mg/día de Carbonato Cálcico y 800 UI de Vitamina D₃.
- 33 recibieron tratamiento con etidronato sódico, en ciclos de 14 días a dosis de 400mg/día vía oral con 10 semanas de descanso, y repetición del

ciclo con la misma pauta. Recibieron suplementos de calcio y vitamina D3, como en el punto anterior

- 45 fueron tratados con Alendronato a dosis de 10 mg/día vía oral o equivalente (70mg/semanal) y los suplementos de calcio y vitamina D₃ ya referidos.

Los pacientes con baja masa ósea (osteopenia u osteoporosis) fueron distribuidos alternativamente en los diferentes tratamientos antirresortivos. El resto de pacientes, 102, constituyó el grupo control que recibió tratamiento sólo con calcio y vitamina D.

Todos los pacientes realizaron el mismo protocolo de rehabilitación que se sigue en el Hospital 12 de Octubre:

- Preoperatorio:

Reeducación diafragmática. Ejercicios activos asistidos o libres, dependiendo de la situación del paciente, encaminados a mantener la máxima funcionalidad posible. Técnicas de relajación consciente. Medidas higiénico-posturales para mantener una actitud corporal correcta. Marchas por el pasillo durante el ingreso o programadas a domicilio, según situación funcional.

Control de ejercicios por síntomas, y Escala de Borg (12-14 que corresponde a 60-70% de la capacidad max de ejercicio).

- Postoperatorio Inmediato.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Posoperatorios (UCP): Fisioterapia respiratoria. Movilizaciones asistidas desde las 48h (tras estabilidad hemodinámica). Sedestación en cuanto lo permite la situación del paciente.

En la Unidad de Trasplante Cardíaco: al 5-7 día de la intervención Añadir a lo anterior bipedestación y deambulación por la habitación y por el pasillo cuando lo permita el aislamiento.

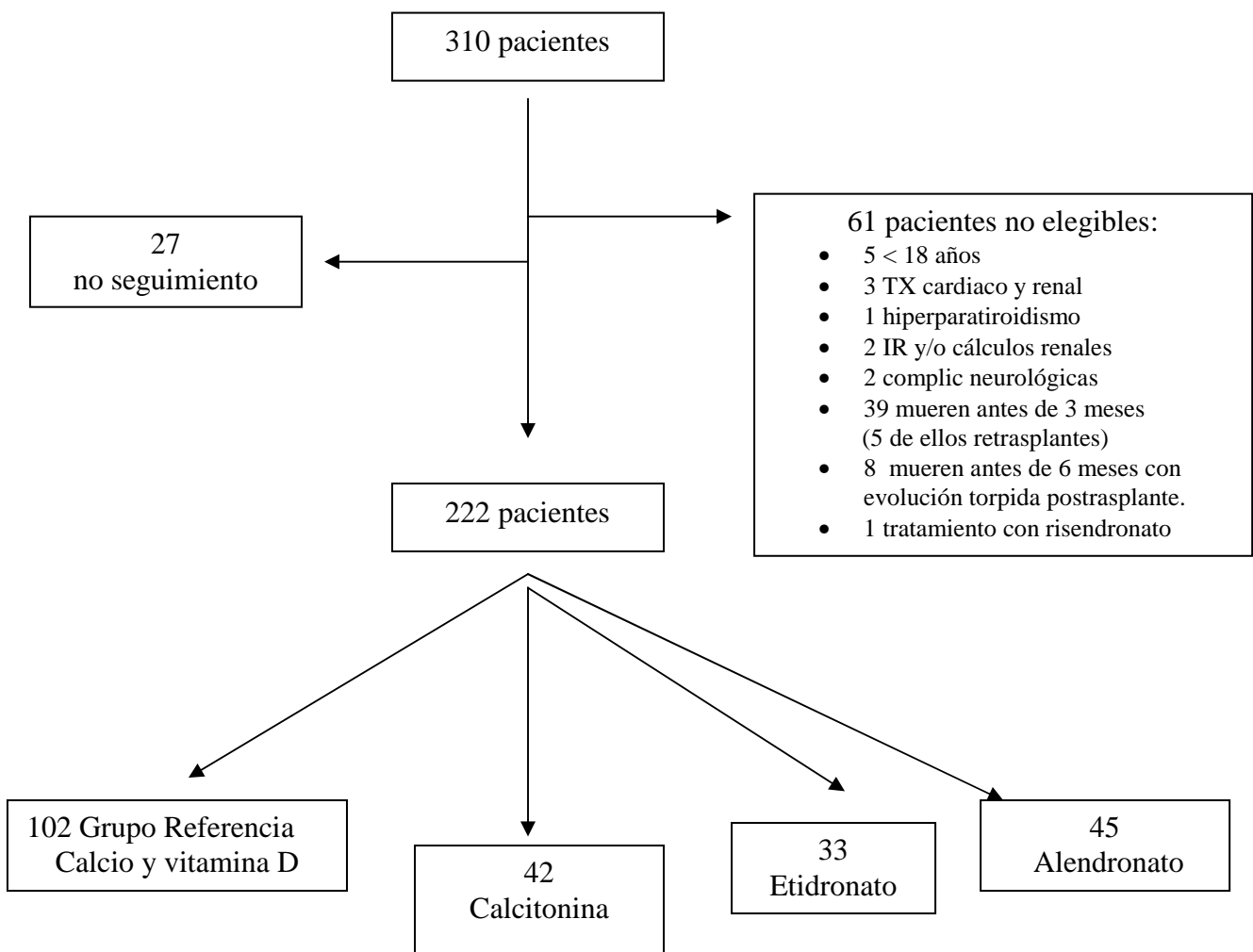
Entre 7-10 días se inician sesiones de bicicleta de 5 min, sin resistencia, aumentando la duración y resistencia progresivamente.

Se aumenta progresivamente la intensidad de los ejercicios, incidiendo en la musculatura proximal de cintura pelviana y escapular.

Control de ejercicios por síntomas, y Escala de Borg (12-14 que corresponde a 60-70% de la capacidad max de ejercicio).

Al alta, el paciente continúa los ejercicios en domicilio y programa de marchas, con marcha progresiva hasta caminar 7 Km a una velocidad aproximada de 4 Km/h.

Figura III.1. Muestra del estudio.



3 RECOGIDA DE DATOS

A- Datos de Filiación

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------|
| 1. Nombre. | 5. Dirección. |
| 2. Edad (en años). | 6. Teléfono |
| 3. Sexo. | 7. N° de Historia Clínica. |
| 4. Profesión (1 Activo, 2 Sedentaria) | |

B- Datos de la Enfermedad Cardíaca

8. Causa del Trasplante (1 Isquémica, 2 valvular, 3 Congénita, 4 Dilatada, 5 Otros)
9. Tiempo de evolución desde la enfermedad cardíaca (con deterioro clínico, en meses).
10. Clase Funcional de la NYHA.
11. Fecha de trasplante.
12. Episodios de rechazo que han requerido modificación de la pauta inmunosupresora (diagnosticados histológicamente mediante biopsia endomiocárdica).
13. Dosis de prednisona.
 - Acumulada desde el Trasplante.
 - Dosis media diaria de prednisona desde el trasplante.
14. Dosis de Ciclosporina A.
 - Acumulada desde el trasplante.
 - Dosis media diaria de ciclosporina A desde el trasplante.
15. Dosis de Azatioprina.
 - Acumulada desde el trasplante.
 - Dosis media de ciclosporina A desde el trasplante.

La dosis de inmunosupresores se calculó basal, 6, 12, 24 meses.

C- Datos antropométricos y generales:

16. Peso (Kg). 17. Talla (m). 18. IMC (índice de masa corporal)

$$* \text{IMC} = \text{Peso(Kg)} / \text{Talla(m}^2\text{)}$$

19. Menopausia (meses).

20. Fecha de la muerte en caso de suceder durante el estudio.

D- Datos analíticos:

Bioquímica:

Sangre:

21. Calcio sérico. 22. Ca corregido (Ca corregido=Ca- albumina+ 4))

23. Fósforo sérico. 24. Creatinina sérica.

25. Proteínas totales. 26. Fosfatasa Alcalina.

Orina:

27. Calcio en orina de 24 horas.

Perfil de remodelado óseo:

Marcadores de remodelado óseo en sangre:

28. Fosfatasa Alcalina Osea.

29. Osteocalcina sérica.

30. Paratohormona.

31. Calcidiol, 25-OH vitamina D.

Marcadores de remodelado óseo en orina:

32. Piridinolina.

33. Desoxipiridinolina (Dpyr).

34. N-Telopéptido-aminoterminal del colágeno tipo I (NTX).

Los datos analíticos se recogieron basales, 6, 12, 18 y 24 meses.

E- Estudio Densitométrico.

35. BMD de columna lumbar.

36. T score de columna lumbar.

37. Z score de columna lumbar.

- 38. BMD cuello femoral
- 39. T score de Cuello femoral.
- 40. Z score de cuello femoral.
- 41. BMD de trócanter.
- 42. T score de trócanter..
- 43. Z score de trócanter .
- 44. BMD Intertrocantérea.
- 45. score de Intertrocantérea.
- 46. Z score de Intertrocantérea.
- 47. BMD de fémur total.
- 48. T score de fémur total.
- 49. Z score de fémur total.

Los datos densitométricos se recogieron basales, 6, 12, 18 y 24 meses.

Estudio Radiológico.

- Fracturas:

50. Fracturas de columna pretrasplante (si/no).

- 51. Nivel de fractura pretrasplante (recogido como dorsal, charnela dorsolumbar o lumbar y tipificando vértebra región y número).
- 52. Porcentaje de fractura pretrasplante.(% de aplastamiento/ acúñamiento respecto al muro conservado).
- 53. Grado de fractura pretrasplante (Clasificación de Gennant).
- 54. Fracturas múltiples pretrasplante.

- 55. Fracturas de columna postrasplante (si/no).

- 56. Número de fracturas vertebrales (en el mismo episodio).
- 57. Tiempo del trasplante a la fracturas (meses).
- 58. Nivel de la vértebra fracturada (localización de la vértebra, región y número).
- 59. Fractura sintomática (si/no).
- 60. Porcentaje de fractura.
- 61. Grado de fractura.

- 62. Nuevas fracturas vertebrales después del primer episodio postrasplante (si/no).

63. Número de fracturas vertebrales (en el mismo episodio).

64. Tiempo del trasplante a la fracturas (meses).

65. Nivel de la vértebra fracturada (localización de la vértebra región y número).

66. Fractura sintomática (si/no).

67. Porcentaje de fractura.

68. Grado de fractura.

- 69. Otras fracturas (si/no).

(1 costillas, 2 muñeca, 3 cadera, 4 otras)

- 70. Necrosis avascular de caderas.

71. Tiempo del trasplante a la necrosis (meses).

72. Localización (Unilateral o bilateral).

73. Evolución (asintomática o ha precisado prótesis)

4 MÉTODOS

4.1 VARIABLES ANALÍTICAS.

En la primera visita, a los 6, 12, 18 y 24 meses se determinan los valores de calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, creatinina, fosfatasa alcalina, calcio en orina de 24h. Se obtuvieron valores de hormonas calciotrópas paratohormona (PTH) y 25-OH vitamina D. Se determinaron también los marcadores de remodelado óseo: Piridinolina (Pyr), Desoxipiridinolina (Dpyr); N- Telopéptido-aminoterminal del colágeno tipo I (NTX).

Se realizó extracción de sangre venosa en ayunas (entre las 8:00 y las 9:00 A.M.) Se determinó la calciuria en orina de 24h, en las diferentes visitas.

Las distintas variables analíticas se determinaron de la siguiente forma:

Bioquímica plasmática elemental:

Autoanalizador (Hitachi 747, Roche, Suiza):

Proteínas totales:

Test calorimétrico. En solución alcalina, el cobre bivalente reacciona con el enlace peptídico de las proteínas formando el característico complejo biuret de color púrpura, que se mide fotométricamente. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina. El intervalo de referencia en sujetos sanos es de 6,3 a 8 g/dl. El límite inferior de detección es de 0,2d/dl.

Albúmina:

Se determinó por método calorimétrico a punto final con verde de bromocresol, (Reactivos ITC Diagnosis, España). El intervalo de referencia en sujetos es de 3,2 a 5,5g/dl.

Calcio (Ca):

Se determinó por método calorimétrico; el calcio, en presencia de cresoltaleína complexona en medio alcalino, da lugar a un complejo de calcio+ o-cresoltaleína. La intensidad del color, que se mide fotométricamente, es directamente proporcional a la concentración de calcio. El intervalo de referencia en sujetos sanos es de 8,4 a 10,2 mg/dl. El límite inferior de detección es de 0,2 mg/dl.

Fósforo (P):

Se determinó por método a punto final: el fósforo reacciona con el molibdato amónico en medio ácido formando un complejo de fosfomolibdato amónico que se mide fotométricamente a 340 nm. El intervalo de referencia en sujetos sanos adultos es de 2,3 a 4,6 mg/dl.

Creatinina:

Test cinético calorimétrico. La creatinina, en una solución alcalina, forma un complejo amarillo-naranja con el picrato, que se mide fotométricamente. La intensidad

cromática es directamente proporcional a la concentración de creatinina. El intervalo de referencia en sujetos sanos adultos es de 0,7-1,2 mg/dl.

Fosfatasa alcalina:

Método colorimétrico. La fosfatasa alcalina, en presencia de iones de magnesio y cinc, desdobla el p-nitrofenilfosfato, que se añade como sustrato a la reacción, liberando fosfato y p-nitrofenol, que se mide fotométricamente. La cantidad de p-nitrofenol liberado es proporcional a la actividad de la fosfatasa alcalina. El intervalo de referencia en sujetos sanos adultos es de 40-130 UI/l

Hormonas Calciotropas:

PTH:

Se determinó por técnica IRMA (Nichols Institute Diagnostics). Se midió la PTH intacta. Los valores de referencia son: 13-64 pg/ml

Calcidiol, 25-OH vitamina D₃:

Se determinó por técnica de radioinmunoensayo (RIA, DiaSorin, MN USA). El intervalo de referencia es de 15-50 ng/ml. El límite inferior de detección es menor o igual a 1,5 ng/ml. El coeficiente de variación es menor del 10%. Existe gran controversia en la definición de las concentraciones séricas óptimas de 25-(OH)-vitamina D. La mayoría de los autores consideran adecuados aquellos valores capaces de normalizar las concentraciones séricas de PTH. La insuficiencia de vitamina D se establece en general en valores inferiores a 30 ng/ml y la deficiencia en valores menores de 20 ng/ml. (330)

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo (parámetros de formación ósea):

Osteocalcina (OC):

Se determinó mediante RIA, (OSCAtest, B.R.A.H.A.M.S, Alemania). El anticuerpo utilizado está orientado contra la secuencia de osteocalcina 37-49. Los valores de referencia son de 2.4-10 ng/ml. La sensibilidad del método es de 0,54 ng/ml. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo varían entre 4,1-11,5% y 5,6-13% respectivamente.

Fosfatasa Alcalina Ósea (FAO):

Se determinó por método inmunoradiométrico (IRMA Tandem-R Ostase, Hybritech). Los valores de referencia son de 7,5-17 ug/l. La concentración mínima detectable es 2ug/l. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo varían entre 3,7-6,7 y 7-8.1% respectivamente.

Marcadores de resorción ósea en orina:

Se recogió una muestra de la segunda orina de la mañana el mismo día de la extracción sanguínea.

Piridinolina (Pyr):

Se realizó mediante un método de enzimoimmunoensayo competitivo en microplaca de la casa METRA BIOSYSTEMS. Los valores de referencia para esta determinación son 13-26 nM/mM de creatinina en el varón y 16-37 en la mujer premenopausica. El coeficiente de variabilidad analítico para esta técnica fue <12%

Desoxipiridinolina (Dpyr):

Se determinó por inmunoensayo quimioluminiscente de fase sólida marcado enzimáticamente (CLEIA) (Immulite 2000, Diagnostic Product Corporation, EEUU). Los valores de referencia en varones: 2,3-5,4 nM DPD/mM de creatinina, y en mujeres premenopáusicas: 3-7,4 nM DPD/mM de creatinina. La sensibilidad analítica es de 6 nM. El coeficiente de variación esta entre 4,3- 9%.

N- Telopéptido-aminoterminal del colágeno tipo I (NTX):

Se determinó por el método de enzimoimmunoensayo (ELISA) (Osteomark NTX, Wampole, EEUU). Los valores de referencia son < de 50 nM BCE/mM de creatinina, en varones y mujeres premenopausicas y menores de 65 en postmenopausicas. El coeficiente de variación oscila entre 8 y 12%. Se procedió a la recogida de una muestra de orina de 24 horas el día previo a la extracción de sangre para la determinación de calciuria.

Calciuria:

Se determinó por método de arsenazo III(Hitachi 747, Roche Suiza). El intervalo de referencia en sujetos sanos es de <300mg/24h.

4.2 MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA (DENSIDAD MINERAL ÓSEA).

La masa ósea se evaluó en el Servicio de Endocrinología del Hospital Doce de Octubre en las visitas basal, 6, 12 meses y 24 meses. Todas las mediciones de la masa ósea fueron realizadas por el mismo técnico y mediante el mismo densitómetro.

La técnica empleada para la medición de la masa ósea fue la absorciometría dual de rayos X (DXA). Para ello se utilizó un densitómetro dual de rayos X (QDR-4500, HOLOGIC INC Waltham, MA, EEUU).

El principio físico de la DXA es la determinación de la transmisión a través del cuerpo de rayos X con energías fotónicas altas y bajas. Debido a la dependencia del coeficiente de atenuación de los rayos X del número atómico y la energía fotónica, la determinación de los factores de transmisión con dos energías diferentes permite definir las densidades por áreas de dos tejidos diferentes: el tejido mineral óseo y los tejidos blandos.

La radiación administrada por los dispositivos DXA es notablemente inferior a la que proporcionan otras exploraciones que utilizan radiaciones ionizantes.

El densitómetro está compuesto por los siguientes elementos:

- a) Unidad de exploración, integrada por un generador de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma-que se desplazan sincrónicamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa el paciente- y un ordenador encargado de gobernar el sistema, producir la digitalización y análisis de imagen, y finalmente aportar los datos densitométricos.
- b) Consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador, videoimpresora y un sistema de conservación de datos.

El sistema de rayos X está formado por un tubo que emite de forma pulsátil dos haces de 70 y 140 KeV de energía, colimados puntualmente mediante colimadores de erbio y latón respectivamente. Antes de cada exploración y de forma automática, se lleva a cabo un proceso de autocalibrado con un disco interno con cuatro estándares de densidad diferente. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al conteo de radiación efectuado por el cristal escintilador de yoduro de cesio en cada punto que posteriormente, se refleja en una pantalla en una escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos-diferencial de la captación del haz de baja y alta energía-, determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, calculado a través de la ley general de atenuación de la energía, y con el cociente de ambos, se obtiene la densidad por unidad de superficie.

En nuestro estudio se analizaron las siguientes regiones de diferente composición histológica:

1. Columna lumbar: en concreto las vértebras L2-L4 en proyección anteroposterior. En esta región predomina el componente trabecular o esponjoso.
2. Región proximal del fémur: constituido predominantemente por componente cortical o compacto.
 - 2.1 Cuello femoral (CF)
 - 2.2 Fémur total (FT)
 - 2.3 Zona Trocantérea (TR)
 - 2.4 Zona Intertrocantérea (IT)

De cada una de esas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo en gramos (BMC) y el área (cm^2). A partir de ambos valores, calcula automáticamente la densidad mineral ósea en $\text{gramos}/\text{cm}^2$ (DMO). Se trata por tanto, de una medida de densidad de área, y no de una densidad volumétrica. Esto implica que los valores de DMO sólo son comparables entre localizaciones idénticas, y entre huesos de similar tamaño.

La DXA mide el contenido mineral de todo el hueso, tanto el componente cortical como el trabecular.

El coeficiente de variación (CV) de la DMO *in vitro* en columna lumbar fue de 0,35% e inferior a 1,5% en fémur proximal.

Para cada sujeto y para cada localización estudiada, se calcularon las puntuaciones *Z-score* y *T-score*.

La *Z-score* representa el número de DE que se encuentra la DMO media del sujeto por encima o por debajo de la DMO de los sujetos de igual sexo y misma edad.

La *T-score* ofrece la misma información, pero tomando como referencia el pico de masa ósea, que se alcanza en la década de los 20 a 30 años en la población española (331).

Las fórmulas utilizadas para calcular las puntuaciones *Z-score* y *T-score* se indican a continuación:

$$Z\text{-score} = (DMO_i - DMO_x) / DE_x$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_x es la DMO media de sujetos de igual edad y sexo y DE_x es la desviación estándar del grupo control.

$$T\text{-score} = (DMO_i - DMO_p) / DE_p$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_p es la DMO media coincidiendo con el pico de masa ósea y DE_p es la desviación estándar del pico de masa ósea.

La fórmula empleada para calcular el porcentaje de cambio de la DMO es la siguiente: $DMO \text{ de la } 2^{\text{a}} \text{ visita} - DMO \text{ de la } 1^{\text{era}} \text{ visita} / DMO \text{ de la } 1^{\text{era}} \text{ visita} \times 100$.

Fig. III.2. Fantoma de columna vertebral de control de calidad.

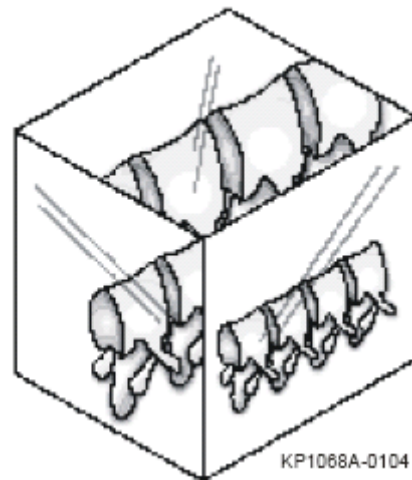


Fig. III.3 Posición del fantoma de columna vertebral en el control de calidad diario.

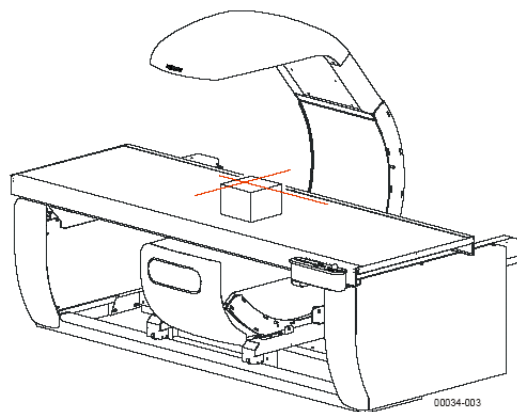
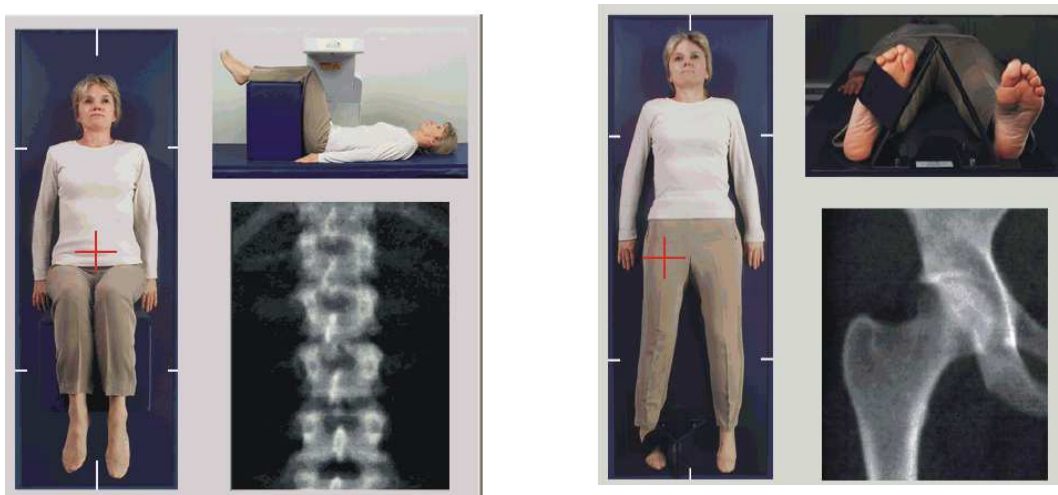


Fig. III.4. Posición para evaluación densitométrica de columna vertebral cadera.



Se consideraron como variables respuesta o dependientes las distintas mediciones de la masa ósea (DMO) en las 5 localizaciones medidas.

Las variables respuesta calculadas fueron las siguientes:

Masa Ósea:

Criterios *T-score* (OMS, World Health Organization, 1994):

- Ostoporosis: $<-2,5$ DE
- Osteopenia: entre -1 y $-2,5$ DE
- Normal: >-1 DE

Criterios *Z-score* (Nordin BEC, 1987):

- Osteoporosis: <-2 DE
- Osteopenia: -1 y -2 DE
- Normal: >-1 DE

4.3 RADIOLOGÍA DE COLUMNA DORSO-LUMBAR

Para detectar la presencia de fracturas vertebrales, se realizaron radiografía lateral de columna dorsal centrada en D8 y de columna lumbar centrada en L2. El estudio se hizo al inicio, al año y dos años y en cualquier momento del estudio ante la presencia de clínica o hallazgos sugerentes de fractura vertebral en el estudio de tórax de las revisiones programadas en cardiología. Se empleó el método semicuantitativo de Genant (125) para la evaluación de las fracturas.

Según el método de Genant, recogido en la introducción, se diagnosticó una fractura vertebral cuando hubo una reducción $\geq 20\%$ en la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral. Se analizan las vértebras torácicas y lumbares desde T4-L4 y se califican como normales (grado 0); deformidad ligera (grado 1: 20-25% de reducción en la altura anterior, media y/o posterior); deformidad moderada (grado 2: 25-40% de reducción de en la altura anterior, media y/o posterior); y deformidad severa (grado 3: 40% o más de reducción en la altura anterior, media y/o posterior).

4.4 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

Todos los pacientes estaban sometidos al protocolo de inmunosupresión postrasplante seguido en el hospital 12 de Octubre, que incluye triple terapia: asociación de ciclosporina (frente a Tacrolimus), azatioprina (frente a micofenolato mofetilo) y esteroides. En el momento de este estudio la pauta utilizada mayoritariamente era: Ciclosporina, Azatioprina, Esteroides.

El tratamiento con Ciclosporina se inició a 48h y se ajustó acorde a niveles sanguíneos de la siguiente manera: semana 1 a 4: 250-400 ng / ml; mes 1 a 6: 200-350 ng / ml; y meses 7 a 12: 100-300 ng / ml.

Azatioprina: se administraron 2mg/kg. Se ajustó la dosis en función de la cifra de leucocitos.

La pauta de esteroides se inició con 500mg de metilprednisolona intravenosa a la salida de bomba continuando con 125mg/8h, durante los tres primeros días del postoperatorio. Se continúa con prednisona oral, 1mg/kg/día, disminuyendo a 0,3-0,5mg/día hasta el día 21, se continúa disminución progresiva con dosis no menores de 0,1 mg/kg/día, o mínimo de 5mg/día al 6 mes. Para los episodios de rechazo agudo, graduadas 3ª en la clasificación de la Sociedad Internacional de trasplante cardiaco (ISHLT) el tratamiento consistió en tres bolos, 1 al día, consecutivos, de 500 mg o de 1gr de metilprednisolona (MTP) y posteriormente se iniciaba la pauta descrita anteriormente.

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todos los datos del estudio se recogieron mediante la hoja de historia clínica reseñada anteriormente. Los datos se introdujeron en una base de datos creada con Microsoft Access.

El análisis de los resultados se realizó con el programa estadístico SAS system V8. El análisis se realizó por intención de tratamiento y por protocolo.

Estadística descriptiva:

Para las variables cuantitativas se ha utilizado la media aritmética y la desviación típica. Para las cualitativas el valor absoluto y los porcentajes.

Estadística analítica:

El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de la chi cuadrado de Pearson o el test exact de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Se han utilizado métodos paramétricos de comparación de grupos, para la comparación de variables cuantitativas, mediante t-Test para la comparación de dos grupos y ANOVA para más de dos grupos, realizando las comparaciones múltiples mediante Scheffé's o Bonferroni. En caso de no cumplir la normalidad a través del test de Kolmogorov-Smirnov, se empleó el Test de Kruskal-Wallis.

Las mediciones repetidas en el individuo se evaluaron utilizando las técnicas del análisis de la varianza de medidas repetidas (MANOVA), estudiando la evolución global de las mediciones, cambios entre dos momentos y las diferencias de evolución y cambio entre grupos.

Se estimó la supervivencia libre de fractura mediante el método de Kaplan-Meier, calculándose las probabilidades de supervivencia específicas. Se utilizó la prueba de Long-Rank para la comparación entre grupos de la función de supervivencia.

Se construyeron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar la relación entre la supervivencia libre de fractura y los factores relacionados o de interés clínicos. Se cuantifica la magnitud del efecto asociado a cada factor a través del hazard ratio de manera bruta y ajustada por tratamiento, junto con su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística. Finalmente, se creó un modelo multivariante.

IV. RESULTADOS

1 MUESTRA

1.1 ESTUDIO TRANSVERSAL.

1.1.1 Variables Demográficas. Antropométricas. Cardiopatía pretransplante.

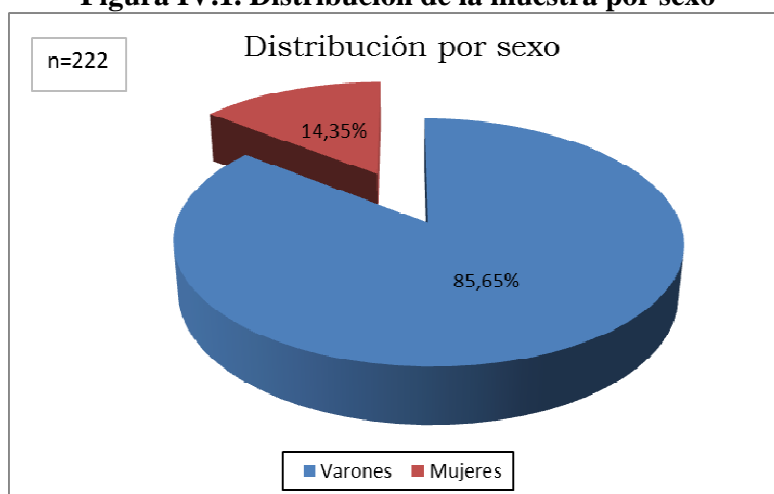
- **Edad y Sexo:**

En las siguientes tablas se muestran las características basales de la muestra.

Tabla IV. 1. Distribución de la muestra por sexo

	Sexo	n=222	%
1	Varones	190	85,65
2	Mujeres	32	14,35

Figura IV.1. Distribución de la muestra por sexo

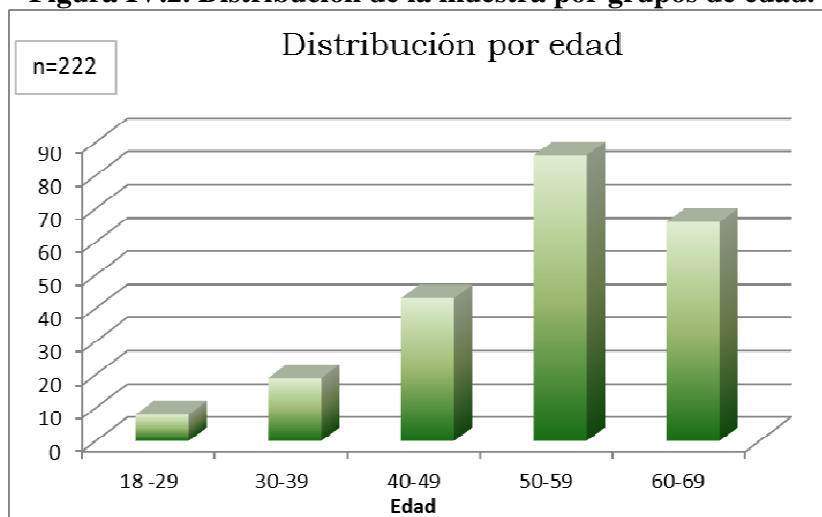


La edad media de la muestra fue de $52,41 \pm 9,95$ años con un rango de edad de 18 a 66 años. La edad media del grupo de varones fue de $53 \pm 9,29$ años (18-66) y la de las mujeres de $48,94 \pm 12,97$ años (21- 65), $p=0,166$

La distribución por grupos de edad fue la siguiente:

Tabla IV. 2. Distribución de la muestra por grupos de edad

Años	n=222	%
18-29	8	3,6
30-39	19	8,5
40-49	43	19,3
50-59	86	39,0
60-69	66	29,6

Figura IV.2. Distribución de la muestra por grupos de edad.**Tabla IV. 3. Distribución de la muestra por grupos de edad y sexo.**

Años	Varones		Mujeres	
	n=190	%	n=32	%
18 -29	4	2,09	4	12,5
30-39	15	7,85	4	12,5
40-49	35	18,32	8	25
50-59	79	41,88	7	21,88
60-69	57	29,84	9	28,13

- Variables Antropométricas.**

El **peso medio** fue de $68,57 \pm 11,42$ con un rango de 43,4 a 110 kg.

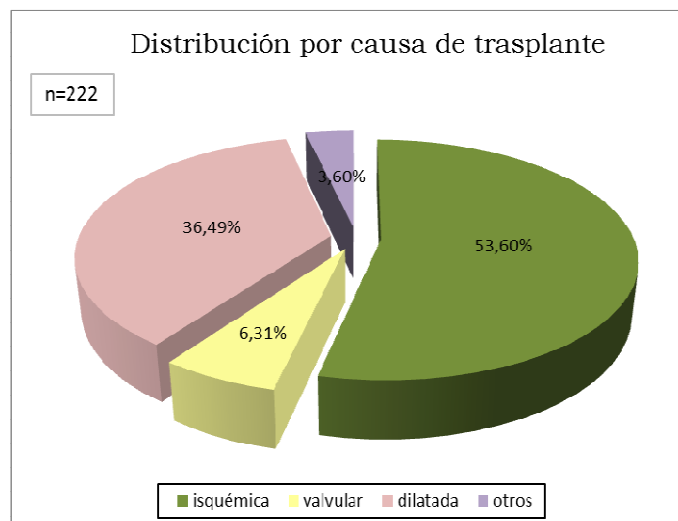
Para los varones fue de $70,28 \pm 11,02$ Kg (49,5-110) y para las mujeres de $58,42 \pm 8,1$ Kg (43,4-75). $p < 0,0001$

Talla $1,68 \pm 0,08$ m, con un rango de 1,50 a 1,90. En el grupo de varones fue de $1,69 \pm 0,07$ m y $1,60 \pm 0,076$ para las mujeres $p < 0,0001$.

El **IMC** de la muestra fue de $24,25 \pm 3,25$, rango 15,43 a 33,65. En los varones el IMC fue $24,50 \pm 3,16$ y $22,81 \pm 3,41$ en las mujeres $p = 0,009$

- Etiología de la Cardiopatía Pretrasplante.**

Las causas de trasplante se distribuyeron en 4 grupos: isquémica, miocardiopatía dilatada, valvular y miscelánea. La causa más frecuente fue la isquémica en más del 50% de la muestra. La distribución fue la siguiente: isquémica en 119 pacientes (53,60%), miocardiopatía dilatada en 81 pacientes (36,49%), valvular en 14 (6,31%) y miscelánea en 8 (3,6%). En las mujeres predomina la cardiopatía miocardiopatía dilatada.

Figura IV. 3. Gráfica de distribución de la muestra por etiología.**Tabla IV. 4. Distribución de la muestra por sexo y causa de trasplante**

Causa del Trasplante	Varones		Mujeres	
	n=190	%	n=32	%
Isquémica	110	57,89	9	28,13
Mioc. Dilatada	67	35,26	14	43,75
Valvular	10	5,26	4	12,50
Otros	3	1,58	5	15,62

p<0,0001

El Gasto Cardíaco pretrasplante de la muestra fue: $4,04 \pm 1,07$ litros/min con un rango de 1,97 a 8. Siendo el de varones de $4,06 \pm 1,00$ litros/min (1,97- 8) y de $3,98 \pm 0,94$ litros/min (2-7) en el grupo de mujeres. $p=0,711$.

La clase funcional de la NYHA pretrasplante era de grado III para el 63,51% (141 pacientes) y IV para el 36,49% (81 pacientes). En relación al sexo el 59,37% de las mujeres y el 64,21% de los varones estaban en clase funcional III; el 40,63% de las mujeres y el 35,7% de los varones se encontraban en clase funcional IV en el momento del trasplante, sin diferencias significativas entre ellos $p=0,5991$.

- **Tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el trasplante.**

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de $58,13 \pm 58,7$ meses (min 0, max 300).

Hemos dividido a los pacientes en tres grupos dependiendo del tiempo de evolución de su enfermedad cardiaca.

Tabla IV.5 tiempo de evolución de la cardiopatía.

Tiempo de evolución	n=222	%
0-12 meses	56	25,23
1-5años	88	39,64
> de 5 años	78	35,13

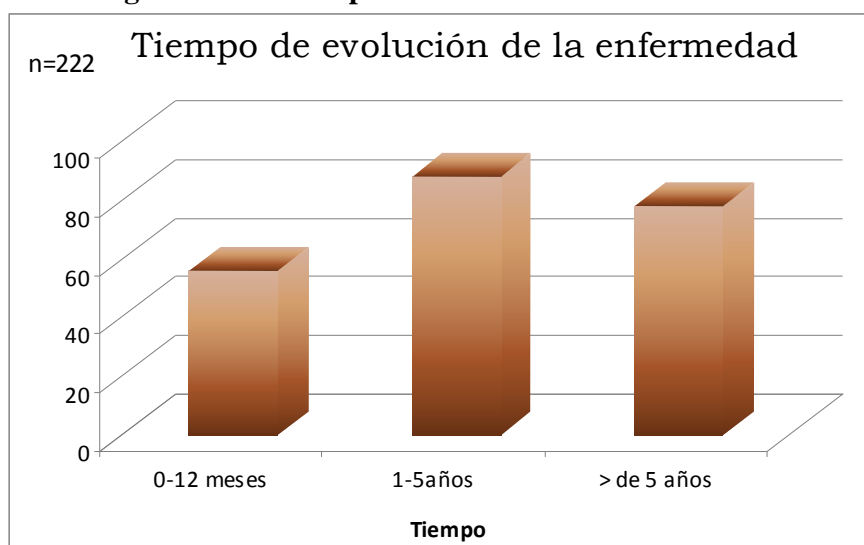
La distribución por sexo y tiempo de evolución de la enfermedad se refleja en la siguiente tabla.

Tabla IV.6 Distribución por sexo de la evolución de la enfermedad.

Tiempo de evolución	Varones		Mujeres	
	n=190	%	n=32	%
0-12 meses	47	24,74	9	28,13
1-5años	75	39,47	13	40,63
> de 5 años	68	35,79	10	31,25

p=0,8631

Figura IV. 4. Tiempo de evolución de la enfermedad.



- **Actividad Pretrasplante:** El 52,70 % (117 pacientes) habían realizado trabajos activos y el 47,30% (105) eran sedentarios.
- **Menopausia.** 19 mujeres (59,37 %) eran postmenopausicas. Con una evolución en meses de la menopausia de 141.42 ± 53.03 meses (min 5, max 276).

1.1.2 Variables Analíticas.

La tabla IV.7.muestra los parámetros de bioquímica elemental al inicio del estudio. La fosfatasa alcalina se encuentra por encima del rango de normalidad en la muestra, sin diferencias entre ambos sexos.

Encontramos niveles más altos de creatinina en el grupo de varones, pero dentro del rango alto de la normalidad.

Tabla IV.7 Parámetros de bioquímica elemental al inicio del estudio.

	MUESTRA N=222 X±DS	Varones N= 190	Mujeres N= 32	P valor Entre sexos
Calcio corregido (mg/dl)	9,46±0,59	9,48±0,58	9,34±0,68	0,575
Fósforo mg/dl	3,69±0,62	3,68±0,63	3,81±0,56	0,307
Fosfatasa Alcalina UI/L	189,70±89,19	191,04±04	179,44±64,96	0,218
Creatinina mg/dl	1,11±0,36	1,15±0,35	0,90±0,30	0,00001
Calciuria mg/24h	193,06±121,78	194,13±115,95	185,67±153,96	0,883

Valores de referencia en nuestro laboratorio:

Calcio corregido: (8,4-10,2) mg/dl

Fósforo: (2,3-4,6)mg/dl

F. Alcalina: (40-130) UI/L

Creatinina: (0,7-1,2)mg/dl

Calciuria: (< 300)mg/24h

1.1.3 Hormonas Calcitropas y Marcadores de Remodelado Óseo.

La PTH se encuentra en rangos normales en ambos sexos. Los valores medios de 25-OH vitamina D son insuficientes en ambos grupos (<30ng/ml).

No había diferencias significativas en ambos grupos en la mayoría de los marcadores de remodelado óseo. La osteocalcina al inicio del estudio se encuentra por debajo del rango de normalidad. Los marcadores de resorción NTX, Dpyr y Pyr están elevados, estando significativamente más elevada la piridinolina en las mujeres que en los varones.

Tabla IV.8 Hormonas Calcitropas y Marcadores De Remodelado Óseo, basales.

	MUESTRA N=222 X±DS	Varones N= 190	Mujeres N= 32	P valor entre sexos
PTH pg/ml	45,93±30,81	45,77±30,05	46,86±35,33	0,963
OSTEOCALCINA ng/ml	2,07±2,72	2,13±2,91	1,74±1,16	0,208
F. ALCA OSEA ug/l	11,00±4,10	10,94±4,17	11,38±3,77	0,225
25(OH)VIT D ng/ml	15,78±17,23	15,27±12,45	12,98±14,23	0,050
DESOXIPIRIDINOLINA nM-mM crea	11,38±5,27	11,15±5,37	12,63±4,72	0.230
PIRIDINOLINA nM/mMcreat	62,80±43,81	59,07±42,65	83,16±45,46	0.004
NTX nmolBCE/ mM creat	86,10±45,51	83,05±42,91	102,08±57,56	0,9114

Valores de referencia en nuestro laboratorio:

PTH: 13-64 pg/ml

Osteocalcina: 2.4-10 ng/ml

Fosfatasa Alcalina ósea: 7,5-17 ug/l

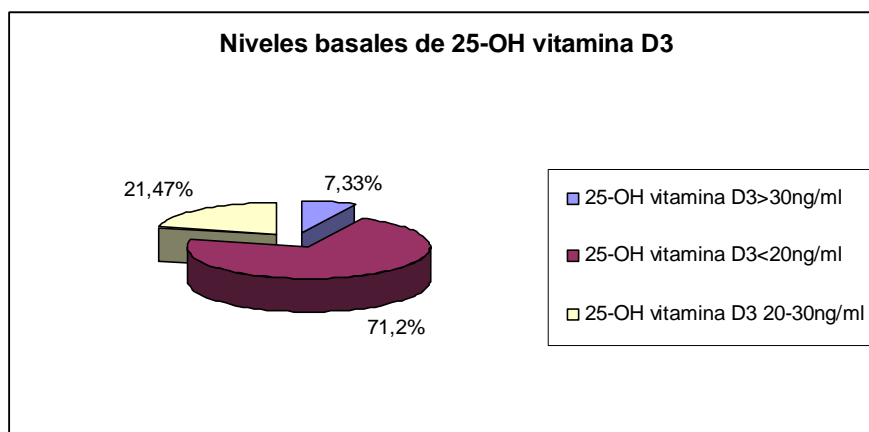
25-OH Vitamina D: 15-50 ng/ml

Desoxipiridinolina: nM-mM crea: 2,3-5,4♂ y 3-7,4♀prem

Piridinolina: 13-26♂ y 16-37 nM/mMcreat ♀prem

NTX: < de 50 nmolBCE/ mM creat

Distribuyendo los pacientes en los que presentaban niveles suficientes de vitamina D >30ng/ml, y los que presentaban niveles menores de 20ng/ml, encontramos que el 92,67% de los pacientes presentan niveles insuficientes de vitamina D. Fig IV. 5.

Figura IV. 5. Niveles basales de 25-OH vitamina D.

1.1.4 Densidad Mineral Ósea.

Tabla IV.9. Densidad Mineral Ósea global y por sexo.

Basal	MUESTRA N=222	Varones N= 190	Mujeres N= 32	P valor entre sexos
DMO (g/cm²)				
- lumbar	0,920±0,140	0,936±0,139	0,838±0,120	0.0003*
- cuello fémur	0,772±0,118	0,784±0,118	0,706±0,099	0.0002*
- fémur total	0,879±0,128	0,897±0,125	0,778±0,092	<.0001*
- trocánter	0,672±0,109	0,687±0,109	0,590±0,072	<.0001*
- intertrocánter	1,028±0,156	1,049±0,154	0,914±0,112	<.0001*
- triángulo de Ward	0,557±0,143	0,557±0,146	0,566±0,127	0.5267
T-score				
- lumbar	-1,44±1,27	-1,35±1,28	-1,9±1,09	0,025*
- cuello fémur	-1,73±1,03	-1,70±1,04	-1,9±1,08	0.222
- fémur total	-1,32±0,96	-1,26±0,98	-1,63±0,77	0.031*
- trocánter	-1,02±0,96	-0,94±0,97	-1,49±0,76	0.002*
- intertrocánter	-1,25±1,01	-1,18±1,03	-1,66±0,80	0.009*
- triángulo de Ward	-2,20±1,23	-2,21±1,24	-2,08±1,16	0.465
Z-score				
- lumbar	-0,86±1,29	-0,83±1,34	-1,01±1,01	0.595
- cuello fémur	-0,49±1,03	-0,44±1,04	-0,81±0,95	0.056
- fémur total	-0,62±0,94	-0,56±0,97	-0,97±0,73	0.017*
- trocánter	-0,48±0,94	-0,41±0,98	-0,86±0,66	0.014*
- intertrocánter	-0,63±1,02	-0,56±1,04	-1,02±0,81	0.016*
- triángulo de Ward	-0,50±1,00	-0,51±1,02	-0,39±0,39	0.596

*p <0,05

Las mujeres presentaban menor masa ósea en todos los niveles medidos. La T-score fue significativamente menor en todos los niveles excepto en cuello femoral. Estas diferencias desaparecen también en términos de Z-score para columna lumbar y cuello femoral.

- **Aplicando los criterios de la OMS**, en cuanto a la masa ósea clasificada según **T-score**, encontramos una prevalencia mayor de osteoporosis a nivel de columna lumbar (19,02%), en cadera la prevalencia de osteoporosis es más alta en cuello femoral.

Tabla IV.10. Clasificación de los pacientes por T score.

	Osteoporosis	Osteopenia	Normal
Columna lumbar	19,02%	46,83%	34,15%
Cuello femoral	23,41%	53,66%	29,33%
Fémur total	9,85%	54,68%	38,42%
Trocánter	5,94%	47,03%	47,03%
Intertrocantérea	9,85%	51,72%	38,42%

- Clasificada según **Z-score** encontramos un 47,8% de los pacientes debajo del rango de normalidad en columna lumbar y 34,33% en fémur total. Figura IV.6 y IV.7.

Figura IV. 6. Clasificación de los pacientes por Z- score en C. lumbar

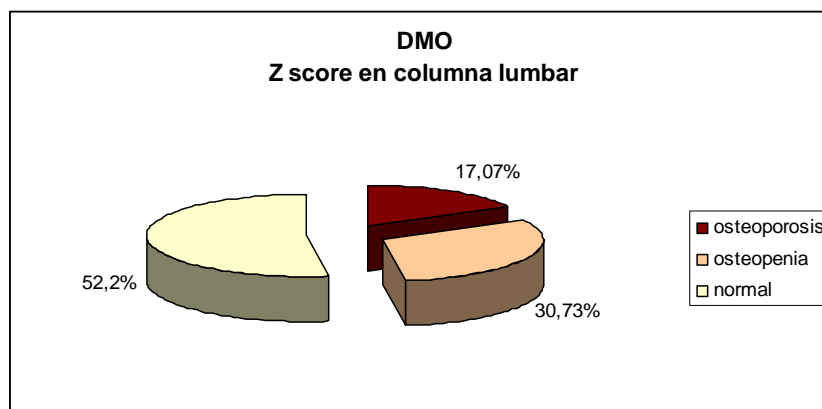
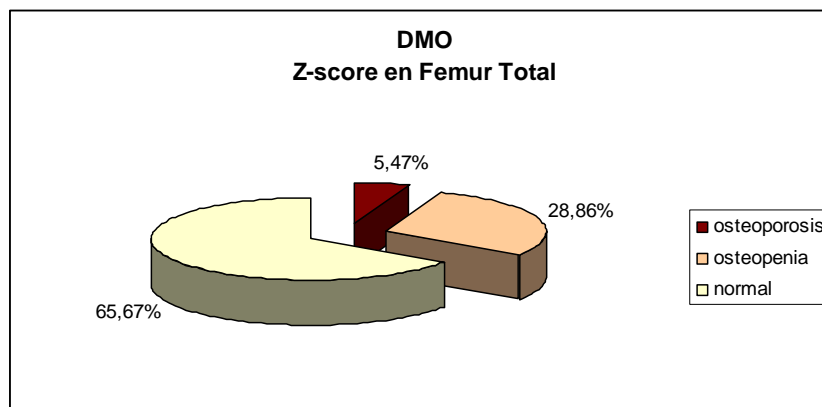


Figura IV. 7. Clasificación de los pacientes por Z- score en Fémur total.



- **Dependiendo del sexo** y clasificando la la masa ósea según **T-score** (Tabla IV.11 y IV.12) encontramos que el porcentaje de mujeres osteoporóticas en columna lumbar dobla a los varones.

- Columna lumbar

Tabla IV.11 Clasificación de la masa ósea según T-score, por sexo en C. lumbar.

T- score	Varones	Mujeres
	%	%
Osteoporosis	16,28	34,38
Osteopenia	46,51	46,88
Normal	37,21	18,75

- Femoral Total

Tabla IV.12 Clasificación de la masa ósea según T-score, por sexo en Cuello femoral Fémur T.

T- score	Varones		Mujeres	
	Cuello Femoral	Cadera total	Cuello Femoral	Cadera total
	%	%	%	%
Osteoporosis	21,5	9,41	34,38	12,50
Osteopenia	52,91	52,35	56,25	68,75
Normal	25,48	38,24	9,38	18,75

1.1.5 Fármacos Inmunosupresores

No encontramos diferencias significativas en las dosis diarias, basales, de fármacos en los dos grupos (Tabla IV.13)

Tabla IV.13 Fármacos Inmunosupresores, basal.

Inmunosupresores	MUESTRA N=222 X±DS	Varones N= 190	Mujeres N= 32	P valor entre sexos
Prednisona/día (mg/día)	96,09±65,04	99,73± 64,95	76,08± 62,85	0.062
Ciclosporina/día (mg/día)	253,4± 126,28	259,79± 121,63	214,26± 146,84	0.068
Azatioprina/día (mg/día)	120,75± 61,26	124,48± 58,96	99,67± 70,72	0,261

1.2 ESTUDIO LONGITUDINAL. EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA GLOBAL Y POR SEXOS.

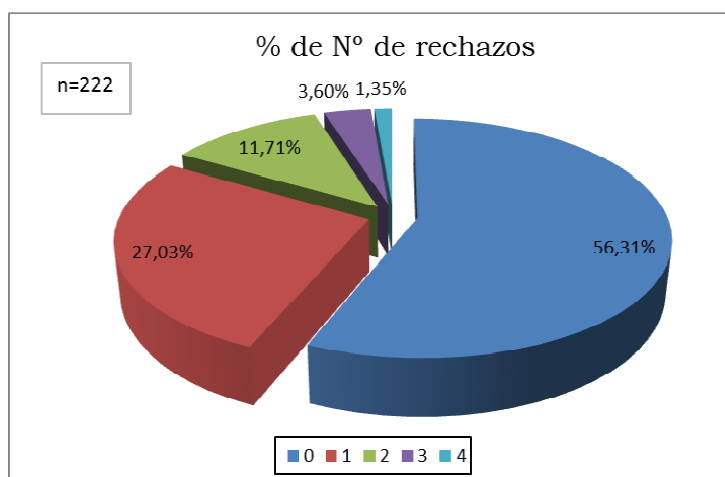
1.2.1 Variables Antropométricas.

El IMC se encuentra en niveles normales al inicio del estudio ($24,25 \pm 3,25$), incrementando a lo largo del estudio a sobrepeso leve 26,49.

1.2.2 Episodios de Rechazo.

125 pacientes (56,31%) no presentaron episodios de rechazo, demostrado mediante biopsia cardíaca y que precisara modificación de la dosis de inmunosupresores. En la figura IV.8 se muestra el n° de rechazos que presentaron los pacientes. Por sexo, 109 varones (57,59%) y 16 (50%) de las mujeres no tuvieron ningún rechazo.

Figura IV. 8. Episodios de rechazo de la muestra.



1.2.3 Bioquímica Elemental. Hormonas Calcitropas y Marcadores de Remodelado Óseo.

Las tablas IV.14 y IV.15 muestran la evolución en el tiempo de los parámetros analíticos en la muestra global.

- **Bioquímica Elemental.**

Los parámetros determinados se mantuvieron en rangos normales a lo largo del estudio, excepto la creatinina que se eleva significativamente desde los 6 meses,

manteniéndose estable hasta el final del estudio. La Fosfatasa Alcalina se encuentra elevada desde el inicio del estudio pero se mantiene estable hasta el final.

Tabla IV.14. Bioquímica elemental, evolutivo de la muestra

	Basal	6m	12m	18m	24m
Ca mg/dl	9,46±0,59	9,73±0,50	9,65±0,46	9,71±0,42	9,62±0,46
P mg/dl	3,69±0,62	3,93±0,69	3,65±0,58	3,61±0,54	3,49±0,61
Cr mg/dl	1,11±0,36	1,36±0,37‡	1,36±0,34‡	1,39±0,34‡	1,41±0,36‡
F. alcalina UI/L	189,70±89,19	166,27±71,32	177,08±81,37	180,02±77,55	163,18±76,86
Calciuria mg/24h	193,06±121,78	226,4±111,17*	195,15±97,74	189,16±96,23	171,18±87,83

Ca=Calcio corregido

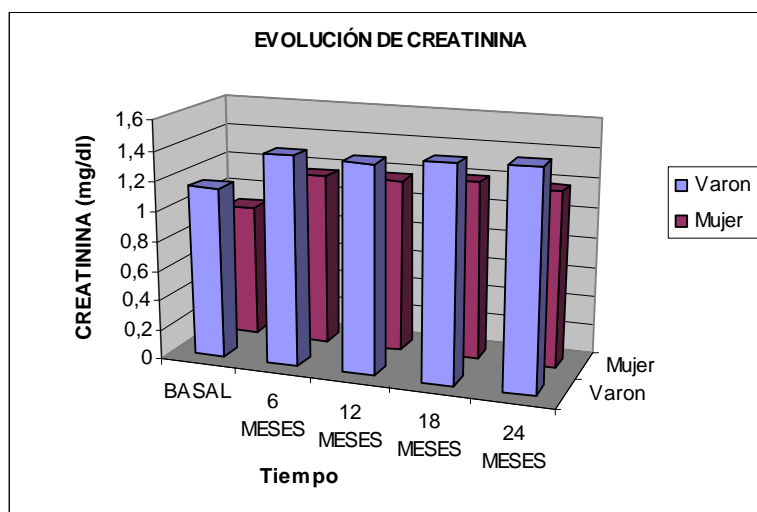
* p<0,05

‡p<0,0001

Los valores de creatinina se incrementan a lo largo del tiempo (p<0,0001) Esta evolución es similar en ambos sexos (p=0,9792), si bien, ambos sexos tienen valores diferentes entre sí (p<0,0001) con valores en el varón por encima del rango de normalidad.

Tablas IV.15. Evolutivo de la creatinina por sexo.

Creatinina mg/dl		
	Varón	Mujer
Basal	1,15±0,35	0,90±0,30
6 meses	1,40±0,36	1,16±0,37
1 año	1,39±0,33	1,17±0,33
18 meses	1,43±0,33	1,20±0,32
2 años	1,45±0,36	1,18±0,27

Figura IV. 9. Evolutivo de la creatinina por sexo

- **Hormonas Calcitropas**

En los siguientes gráficos (figura IV.10 y IV.11) se recoge la evolución en la muestra de los valores de PTH y 25OH vitamina D a lo largo del estudio. Los niveles medios de PTH no presentaron cambios significativos, respecto a la basal, a lo largo del estudio, manteniéndose en rango de normalidad. La vitamina D, que se encontraba en valores de déficit, aumento significativamente a los 6 meses manteniéndose en rangos de normalidad el resto del estudio.

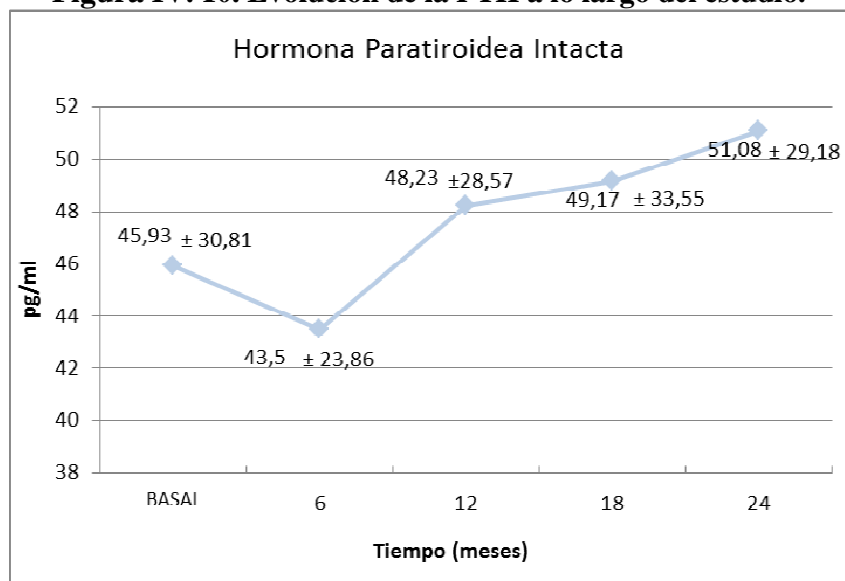
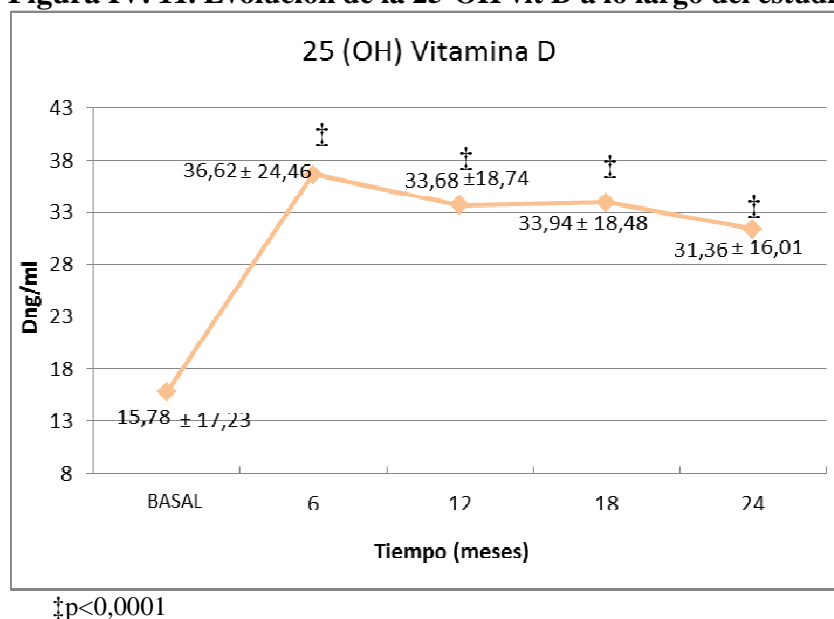
Figura IV. 10. Evolución de la PTH a lo largo del estudio.

Figura IV. 11. Evolución de la 25-OH vit D a lo largo del estudio

Si tenemos en cuenta el sexo, la PTH se mantiene en rangos de normalidad durante el estudio con comportamiento similar para ambos sexos.

La vitamina D se encuentra basalmente por debajo de la normalidad en ambos sexos, con niveles menores para la mujer, al límite de la significación estadística ($p=0.05$). Los valores de vitamina D se incrementan a lo largo del tiempo ($p<0,0001$). Existe un cambio en la medición en los diferentes momentos (6, 12, 18 y 24 meses) con respecto a la situación basal, siendo este cambio similar en varones y mujeres ($p=0.5959$; $p=0.2591$; $p=0,5313$ respectivamente). Encontrándose en rango de normalidad desde los 6 meses.

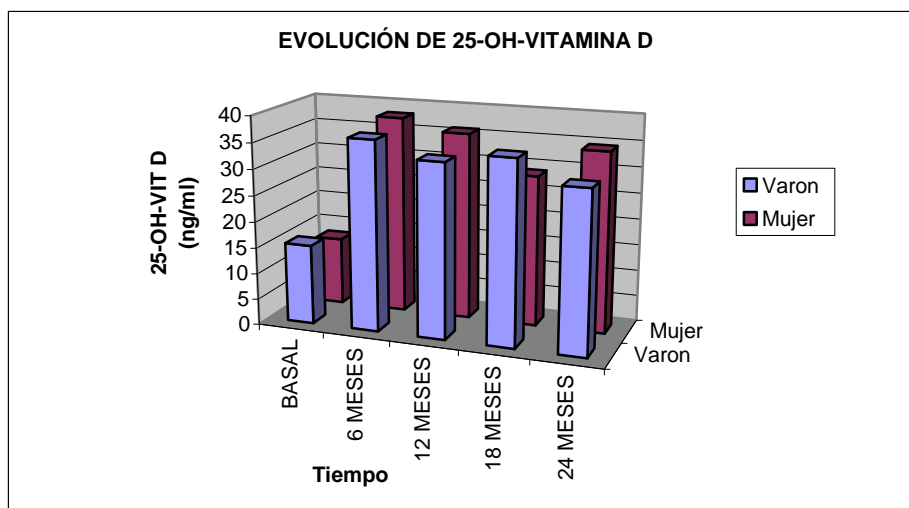
Tablas IV.16 y 17. Evolutivo de la PTH y 25-OH Vitamina D por sexo.

PTH pg/ml			25-OH-VITD ng/ml		
	Varón	Mujer		Varón	Mujer
Basal	45,77±30,05	46,86±35,33	Basal	15,27±12,45	12,98±14,23
6 meses	43,00±22,20	46,37±32,05	6 meses	36,36±24,03	38,00±27,10
1 año	46,50±27,60	57,46±32,19	1 año	33,26±17,98	35,86±22,42
18 meses	47,43±29,32	57,50±48,90	18 meses	35,01±18,85	28,85±16,00
2 años	49,02±23,52	61,56±48,10	2 años	30,75±15,35	34,45±19,08

PTH: 13-64 pg/ml

25-OH Vitamina D: 15-50 ng/ml

Figura IV.12. Evolución de la 25-OH vit D, por sexo, a lo largo del estudio



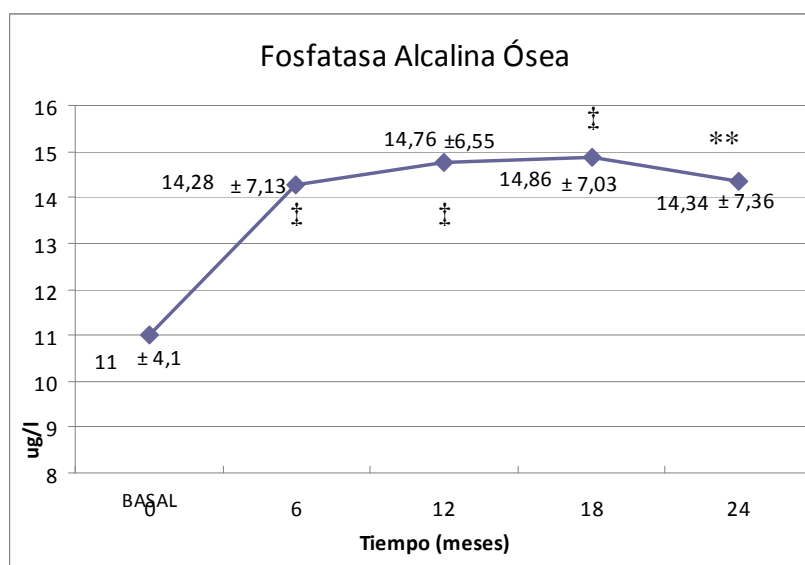
- **Marcadores de Remodelado óseo:**

Marcadores de Formación ósea:

Fosfatasa Alcalina ósea:

Se eleva significativamente, a los 6 meses manteniéndose este incremento estable durante el resto del estudio y en rango de normalidad (Fig IV.13). Por sexo no encontramos diferencias en la evolución entre sexos en el tiempo, pero ambos incrementan significativamente sus valores a los 6 meses ($p=0.0148$) manteniéndose el incremento durante el estudio, sin diferencias significativas en la evolución en el tiempo entre sexos $p=0.9210$.

Figura IV.13. Evolución de la Fosfatasa Alcalina Ósea a lo largo del estudio



** $p<0,01$; ‡ $p<0,0001$

Tabla IV.18.Evolutivo de la Fosfatasa Alcalina ósea, por sexo.

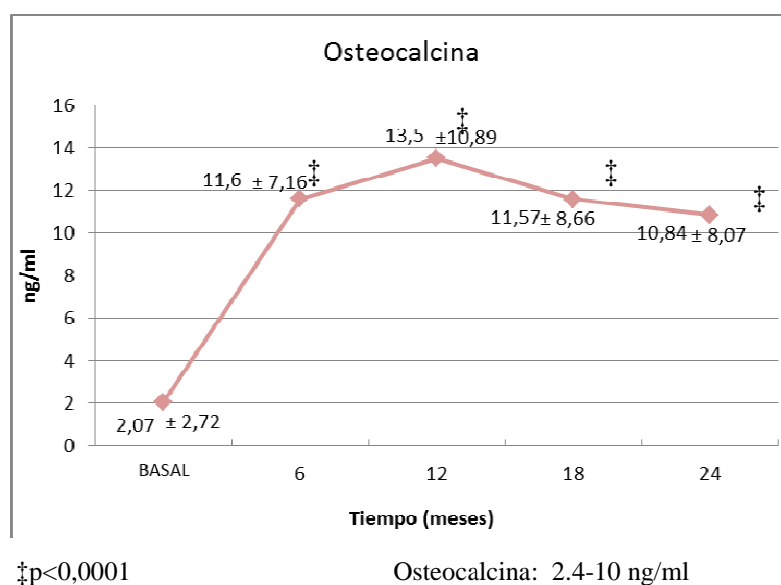
Fosfatasa Alcalina Ósea		
	Varón	Mujer
	media±DS	media±DS
Basal	10,94±4,17	11,38±3,77
6 meses	14,47±7,35	13,25±5,70
1 año	15,08±6,76	13,06±5,07
18 meses	15,04±7,44	14,02±4,75
2 años	14,77±7,91	12,29±3,19

Fosfatasa Alcalina ósea: 7,5-17 ug/l

Osteocalcina:

Al inicio del estudio, la osteocalcina se encuentra por debajo del rango de normalidad produciéndose un incremento significativo a los 6 meses que se mantiene el resto del estudio. Al año está por encima del rango de normalidad, con tendencia a normalizarse a los dos años. (Fig IV.14).

Figura IV.14. Evolución de la Osteocalcina a lo largo del estudio



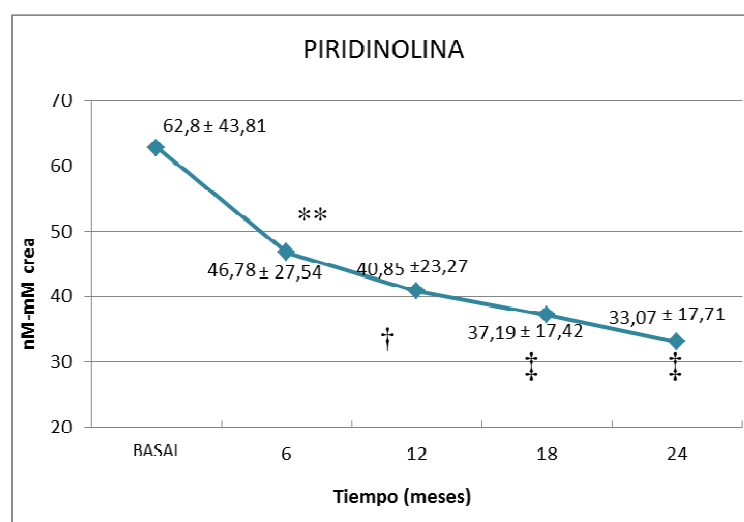
En ambos sexos la osteocalcina está por debajo del rango de normalidad al inicio del estudio, sin diferencias significativas ($p=0,208$); se produce un incremento significativo desde los seis meses $p < 0.0001$, por encima del rango de normalidad, que se mantiene en el tiempo. Ambos sexos siguen la misma evolución a lo largo del estudio ($p=0.4184$) sin diferencias significativas entre sexos ($p=0.275$).

Tabla IV.19.Evolutivo de la Osteocalcina, por sexo.

OSTEOCALCINA ng/ml		
	Varón	Mujer
Basal	2,13±2,91	1,74±1,16
6 meses	11,68±6,93	11,23±8,48
1 año	13,94±11,02	11,17±9,99
18 meses	11,44±7,82	12,22±12,06
2 años	11,22±8,49	8,93±5,27

Marcadores de resorción ósea:**Piridinolina:**

Figura IV.15. Evolución de la piridinolina a lo largo del estudio.



** p<0,01
† p<0,001
‡ p<0,0001

Los valores de piridinolina se encuentran elevados al inicio del estudio y disminuyen significativamente en la muestra desde los seis meses, manteniendo esta tendencia hasta el final del estudio, siempre por encima de los valores de normalidad. Por sexo, la piridinolina está elevada al inicio del estudio en ambos sexos, mayor en la mujer ($p=0.004$). Ambos sexos siguen la misma tendencia a lo largo del tiempo ($p=0.1073$), con disminución significativa respecto a la basal $P(<0,0001)$ a los 6, 12, 18 y 24 meses.

Tabla IV.20.Evolutivo de la piridinolina, por sexo.

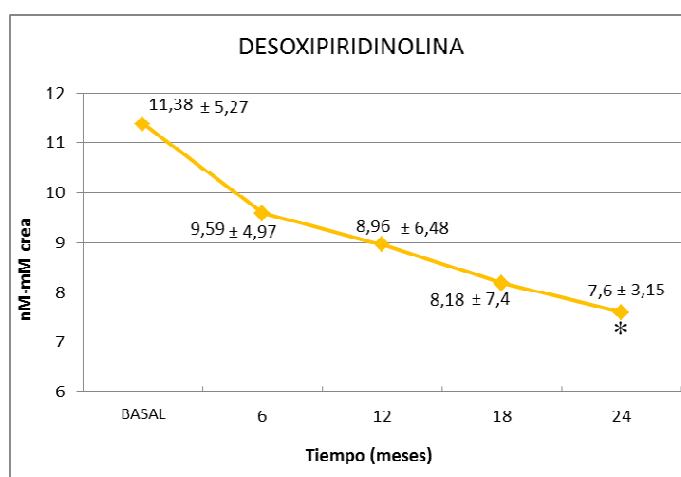
Piridinolina		
	Varón	Mujer
Basal	59,07±42,65	83,16±45,46
6 meses	44,91±22,37	55,36±43,92
1 año	38,47±20,31	52,37±32,57
18 meses	36,93±17,95	38,15±15,77
2 años	32,37±17,68	36,11±18,22

*nM/mM crea (valores de referencia: 13-26 en varones y 16-37 en mujeres premenopausicas)

Desoxipiridinolina:

El comportamiento es similar al de la piridinolina. Los valores se encuentran también elevados al inicio de estudio y disminuyen a lo largo del estudio con significación estadística a los dos años.

Figura IV.16. Evolución de la desoxipiridinolina a lo largo del estudio.



*p<0,05

Los niveles de desoxipiridinolina se encuentran elevados en la determinación basal sin diferencias significativas entre sexos ($p=0.230$). Igual que ocurre con la piridinolina se observa un cambio significativo en ambos sexos a lo largo del tiempo ($p<0,01$), descendiendo al final del estudio a niveles prácticamente normales.

Tabla IV.21.Evolutivo de la desoxipiridinolina, por sexo.

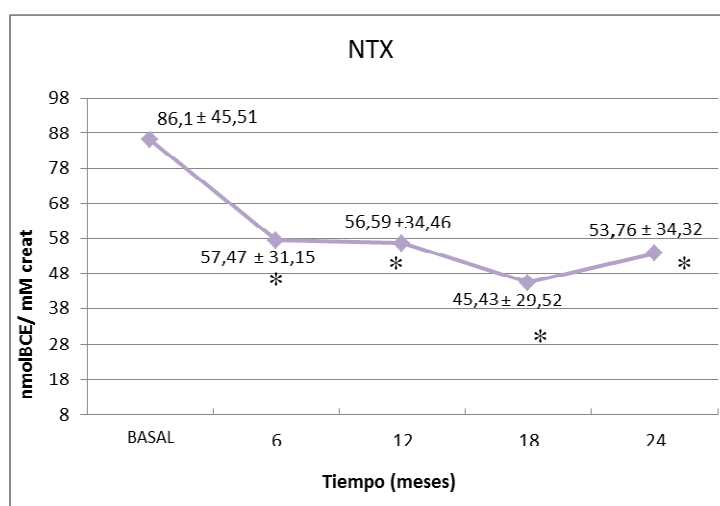
Desoxipiridinolina		
	Varón	Mujer
Basal	11,15±5,37	12,63±4,72
6 meses	9,69±5,25	8,93±2,62
1 año	9,03±6,88	8,56±3,34
18 meses	8,42±7,96	6,76±2,27
2 años	7,68±3,2	7,3±2,95

Desoxipiridinolina: nM-mM crea: 2,3-5,4♂ y 3-7,4♀prem

NTX

El NTX, se comporta como los marcadores de resorción previos. Se encuentra elevado en la muestra al inicio del estudio, disminuyendo significativamente a los seis meses y manteniéndose esta tendencia hasta el final de estudio.

Figura IV.17. Evolución de NTX a lo largo del estudio.



* p<0,05

En ambos sexos el NTX está por encima del rango normal en la determinación basal, hay un cambio significativo tanto para los varones como para las mujeres (p=0.0342) a lo largo del estudio, que se observa desde los seis meses p=0.0016, manteniéndose estable posteriormente, con rangos cercanos a la normalidad desde el año.

Tabla IV.22.Evolutivo del NTX, por sexo.

NTX:		
	Varón	Mujer
Basal	83,05±42,91	102,08±57,56
6 meses	56,95±30,53	61,68±38,31
1 año	56,99±35,61	54,34±28,77
18 meses	43,75±29,31	53,14±31,27
2 años	55,14±36,15	47,48±25,04

nmolBCE/ mM creat (valores normales en mujer premenopausica y varón <50)

1.2.4 Evolución de la densidad mineral ósea.

1.2.4.1 Evolución de la DMO en la muestra.

Tablas IV.23, IV.24, IV.25.Evolutivo de DMO, T score y Z score

DMO (g/cm ²)	Basal	6m	12m	24m
Lumbar	0,920±0,140	0,893±0,140‡	0,886±0,143‡	0,897±0,124
Cuello fémur	0,772±0,118	0,748±0,116‡	0,734±0,113‡	0,721±0,108‡
Fémur total	0,879±0,128	0,862±0,130‡	0,841±0,123‡	0,836±0,116‡
Trocánter	0,672±0,109	0,642±0,110‡	0,627±0,104‡	0,624±0,093‡
Intertrocántera	1,028±0,156	1,020±0,153*	0,996±0,147‡	0,991±0,146‡

* p<0,05, ** p<0,01

† p<0,001, ‡ p<0,0001

T-score	Basal	6m	12m	24m
Lumbar	-1,44±1,27	-1,72±1,25‡	-1,73±1,32‡	-1,65±1,14
Cuello fémur	-1,73±1,03	-1,94±1,072‡	-2,05±1,03‡	-2,1±1,04‡
Fémur total	-1,32±0,96	-1,45±0,98‡	-1,42±1,02‡	-1,6±0,89‡
Trocánter	-1,02±0,96	-1,26±1,02‡	-1,39±0,98‡	-1,4±0,88‡
Intertrocántera	-1,25±1,01	-1,30±1,01*	-1,42±1,01**	-1,44±0,97**

* p<0,05, ** p<0,01

† p<0,001, ‡ p<0,0001

Z-score	Basal	6m	12m	24m
Lumbar	-0,86±1,29	-1,10±1,32‡	-1,10±1,33‡	-0,98±1,21
Cuello fémur	-0,49±1,03	-0,68±1,01‡	-0,74±0,97‡	-0,81±0,95‡
Fémur total	-0,62±0,94	-0,75±0,96‡	-0,77±0,96‡	-0,85±0,87‡
Trocánter	-0,48±0,94	-0,71±0,99‡	-0,82±0,94‡	-0,80±0,86‡
Intertrocántera	-0,63±1,02	-0,64±1,00	-0,77±0,96**	-0,77±0,95**

** p<0,01, ‡ p<0,0001

A todos los niveles se produce una pérdida significativa de masa ósea a lo largo del tiempo, mayor en los primeros seis meses, continúa más lentamente hasta el año, iniciándose la recuperación a partir del año en columna lumbar, no encontrando cambios significativos a los dos años respecto a la basal. En cadera la pérdida se estabiliza al año, iniciando lenta recuperación posterior, excepto en cuello femoral.

Figura IV.18. Porcentaje de cambio de DMO en Columna Lumbar

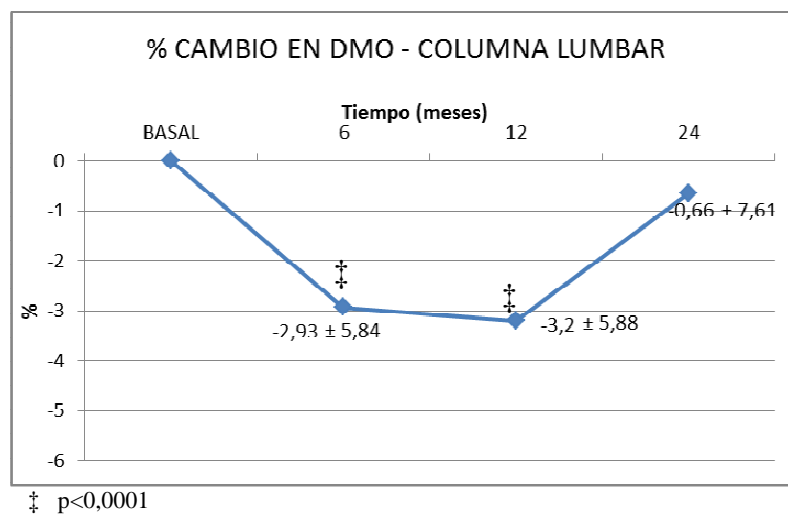


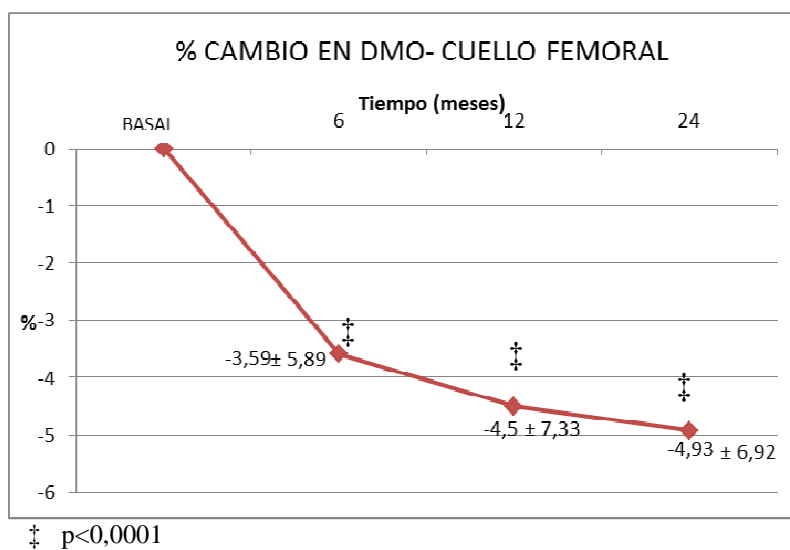
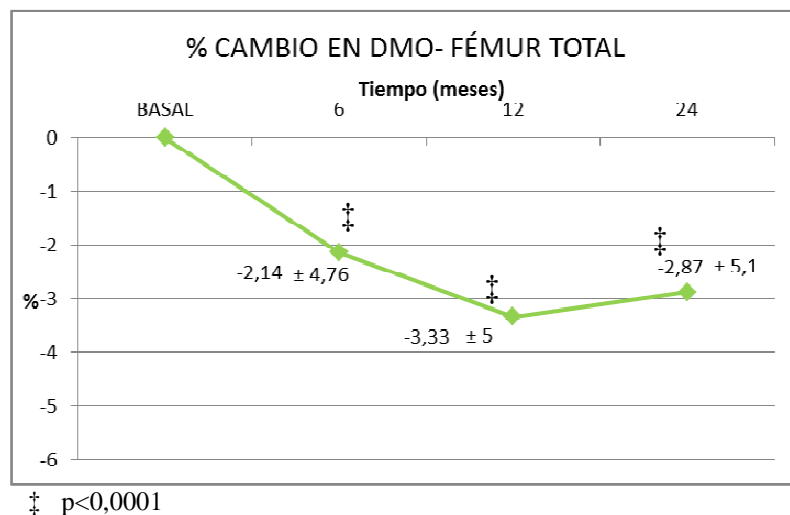
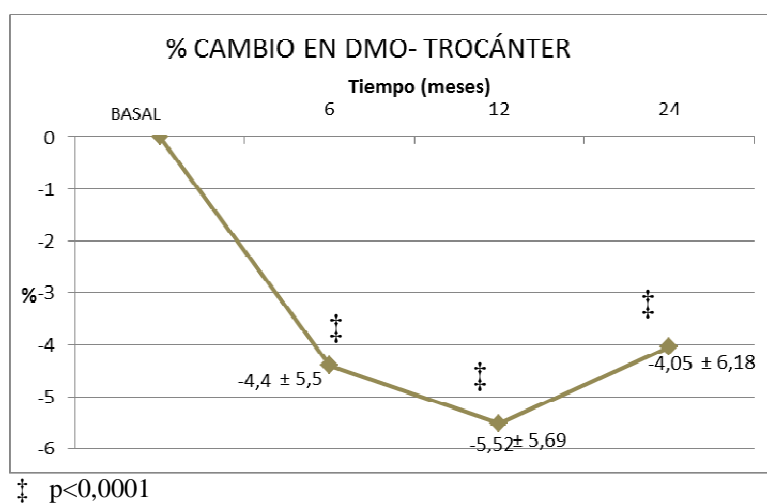
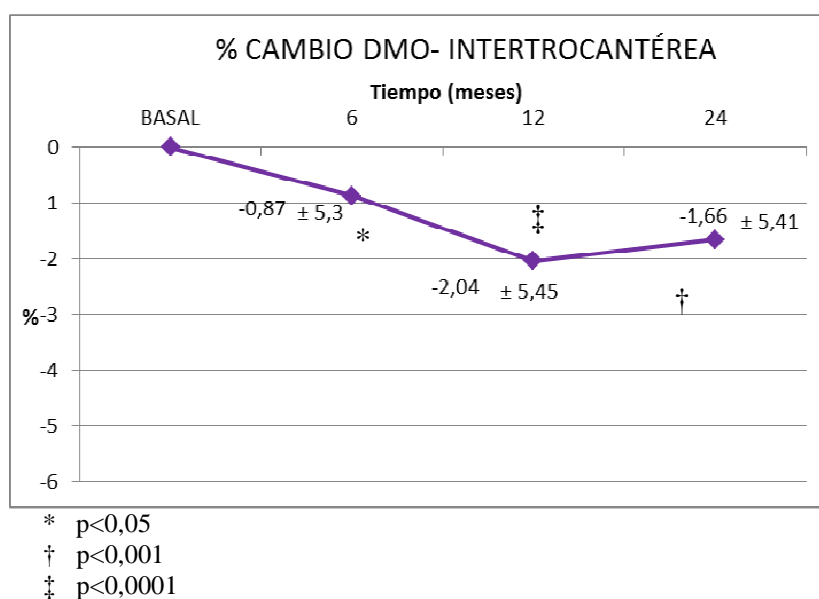
Figura IV.19. Porcentaje de cambio de DMO en Cuello Femoral**Figura IV.20. Porcentaje de cambio de DMO en Fémur Total****Figura IV.21. Porcentaje de cambio de DMO en Trocánter**

Figura IV.22. Porcentaje de cambio de DMO en Región Intertrocantérea



1.2.4.2 Evolución de la DMO por sexo.

Tablas IV.26, IV.27. Evolutivo de DMO y T score por sexo

DMO (g/cm ²)	Sexo	Basal	6m	12m	24m
Lumbar	Varón	0,936±0,139	0,905±0,140	0,899±0,142	0,908±0,119
	Mujer	0,838±0,120	0,824±0,125	0,819±0,131	0,842±0,119
Cuello fémur	Varón	0,784±0,118	0,759±0,115	0,744±0,114	0,731±0,108
	Mujer	0,706±0,099	0,682±0,104	0,683±0,102	0,671±0,099
Fémur total	Varón	0,897±0,125	0,881±0,127	0,858±0,119	0,854±0,112
	Mujer	0,778±0,092	0,757±0,099	0,750±0,101	0,748±0,092
Trocánter	Varón	0,687±0,109	0,659±0,108	0,642±0,104	0,639±0,091
	Mujer	0,590±0,072	0,552±0,078	0,554±0,072	0,555±0,072
Intertrocantérea	Varón	1,049±0,154	1,041±0,149	1,017±0,143	1,014±0,143
	Mujer	0,914±0,112	0,907±0,122	0,890±0,124	0,884±0,113

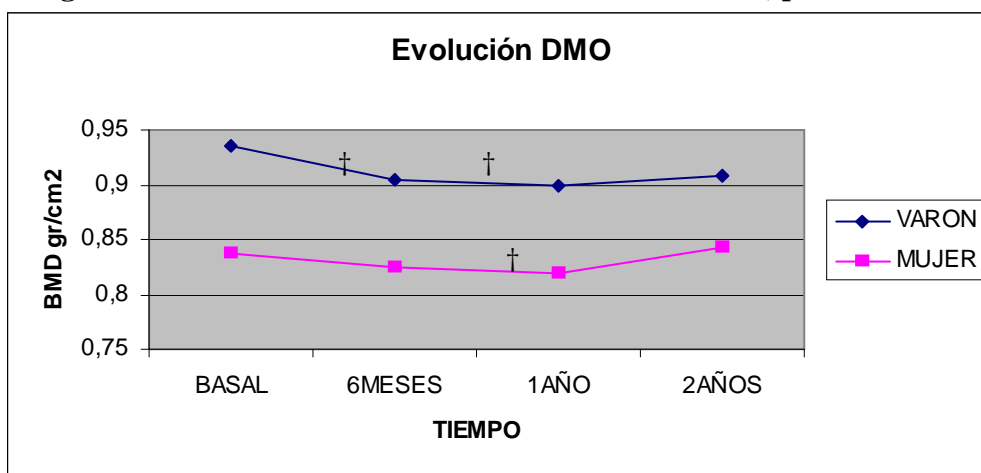
T-score	Sexo	Basal	6m	12m	24m
Lumbar	Varón	-1,35±1,28	-1,66±1,26	-1,66±1,34	-1,61±1,15
	Mujer	-1,9±1,09	-2,03±1,13	-2,08±1,18	-1,85±1,10
Cuello fémur	Varón	-1,70±1,04	-1,91±1,08	-2,05±1,05	-2,11±1,04
	Mujer	-1,9±1,08	-2,09±1,05	-2,09±0,95	-2,10±1,0,6
Fémur total	Varón	-1,26±0,98	-1,38±0,99	-1,55±0,96	-1,55±0,91
	Mujer	-1,63±0,77	-1,79±0,84	-1,85±0,83	-1,85±0,80
Trocánter	Varón	-0,94±0,97	-1,17±1,01	-1,31±0,99	-1,33±0,88
	Mujer	-1,49±0,76	-1,76±0,93	-1,84±0,81	-1,80±0,80
Intertrocantérea	Varón	-1,18±1,03	-1,22±1,02	-1,34±1,02	-1,36±0,98
	Mujer	-1,66±0,80	-1,71±0,87	-1,81±0,90	-1,81±0,84

- **DMO columna lumbar**

Las mujeres presentan menor masa ósea en columna lumbar ($p=0.0003$).

Ambos sexos muestran cambios significativos a lo largo del tiempo de estudio ($p=0,0001$), con la misma tendencia ($p=0,2584$) disminución de DMO hasta el año con tendencia a la recuperación posterior, aunque existen diferencias significativas entre ellos ($p=0,0083$). Se produce una disminución significativa, respecto a la basal, en el varón a los 6 y 12 meses $p<0,0001$, y en la mujer a los 12 meses $p<0,0001$, a los 2 años no existen diferencias significativas en ningún sexo respecto al basal (Fig IV.23).

Figura IV.23. Evolución de la DMO en columna lumbar, por sexo.

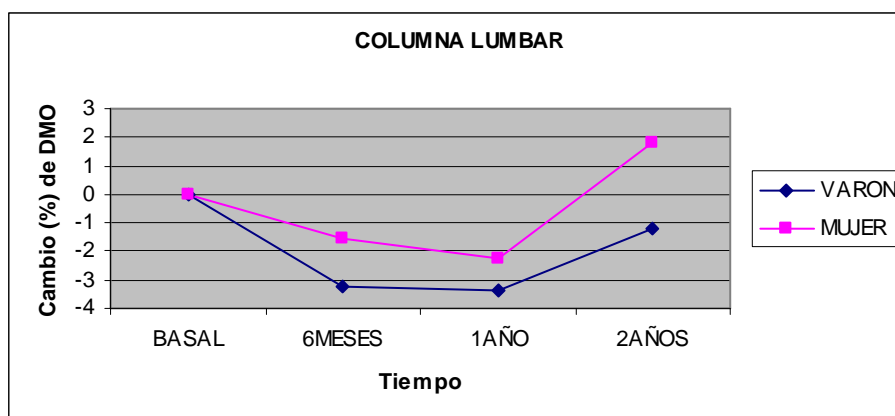


† $p < 0,0001$ intragrupo.

Tablas IV.28. Porcentaje de cambio de DMO en columna lumbar, por sexo:

SEXO	TIEMPO		
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
VARÓN	-3,2±5,73	-3,40±5,98	-1,21±7,60
MUJER	-1,56±6,24	-2,22±5,34	1,78±7,27

En ambos sexos el porcentaje de pérdida es mayor en los primeros seis meses, se produce recuperación a partir del año, mayor en la mujer.



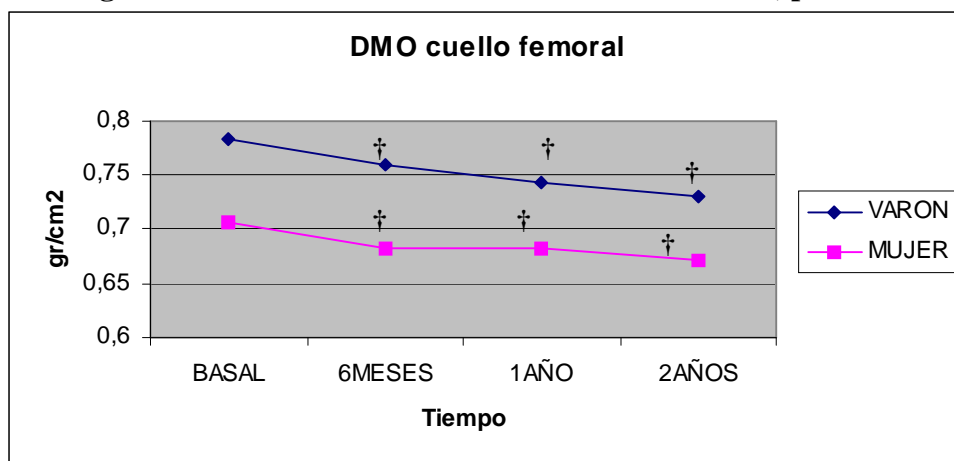
- **DMO cuello femoral**

En el siguiente gráfico podemos ver la evolución de la DMO en cuello femoral, por sexo, en los dos primeros años postransplante (Fig IV.24).

Hay diferencias significativas en la DMO de cuello femoral entre sexos, con menor DMO para la mujer $p=0.0002$

Se produce un descenso significativo $p<0.0001$ de la DMO a los 6 meses, año y dos años para ambos sexos con respecto al basal, con la misma tendencia en la evolución en el tiempo $P=0.6046$, aunque con diferencias significativas entre ellos $p=0,0464$.

Figura IV.24. Evolución de la DMO en cuello femoral, por sexo.



* $p < 0,0001$ intragrupo.

Tablas IV.29. Porcentaje de cambio de DMO en cuello femoral, por sexo:

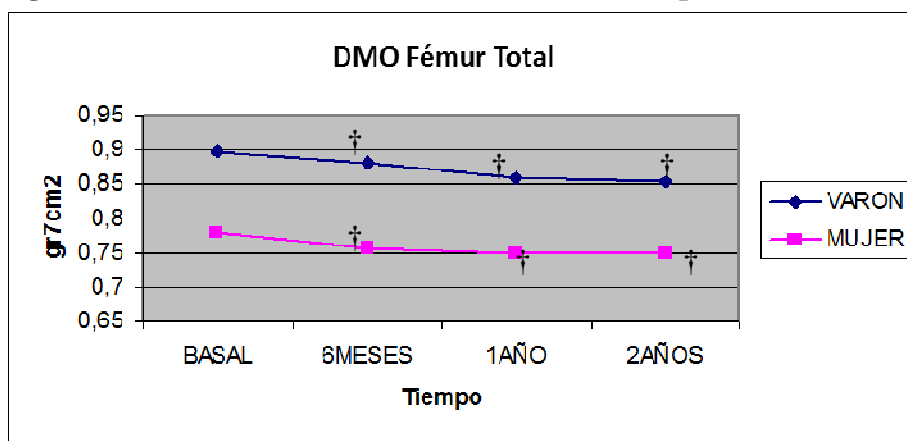
SEXO	TIEMPO		
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
VARÓN	-3,61±6,01	-4,59±7,56	-5,28±7,03
MUJER	-3,49±5,36	-4,08±6,17	-3,40±6,35

El mayor porcentaje de pérdida ósea se produce en los primeros seis meses, continua más lentamente hasta los dos años en el varón e inicia recuperación en la mujer a partir del año.

- **DMO fémur total**

El grupo de mujeres tienen menor masa ósea, basal, en fémur total $p < 0.0001$ que se mantiene durante el tiempo del estudio. Se produce un descenso significativo de la DMO en fémur total en ambos sexos a los 6 meses, año y dos años respecto al basal $p < 0.0001$, presentando una disminución de masa ósea similar en ambos sexos, comportándose ambos sexos igual en la evolución en el tiempo $P = 0.8713$, aunque con diferencias significativas entre ellos (Figuras IV.25 y IV.26, tabla IV.30)

Figura IV.25. Evolución de la DMO en fémur total, por sexo.



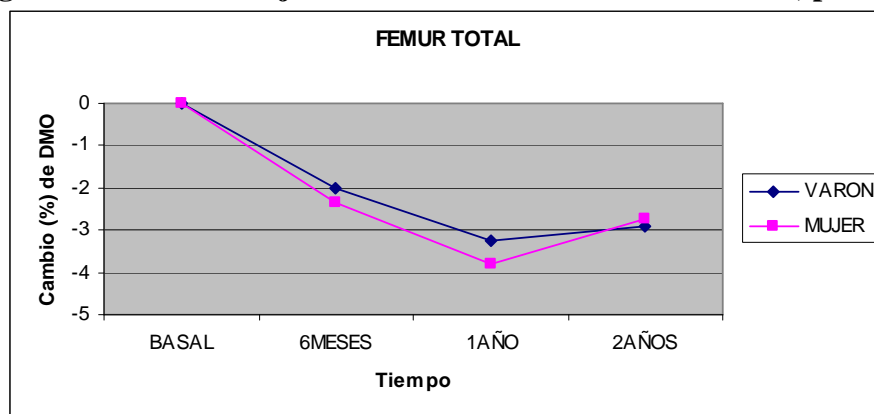
† $p < 0.0001$ intragrupo.

Tabla IV.30. Porcentaje de cambio de DMO en fémur total, por sexo:

SEXO	TIEMPO		
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
VARÓN	-2,02±4,85	-3,23±5,14	-2,90±5,21
MUJER	-2,73±4,26	-3,81±4,34	-2,75±4,73

A nivel de fémur total se produce mayor porcentaje de pérdida en los primeros seis meses, continúa más lentamente hasta el primer año, iniciando la recuperación a partir del año en ambos sexos.

Figura IV.26. Porcentaje de cambio de DMO en fémur total, por sexo

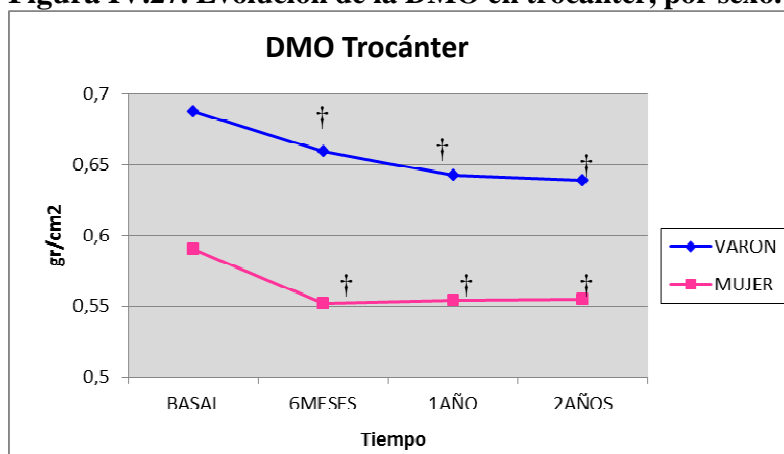


- **DMO trocánter**

Hay diferencias significativas $p < 0,0001$ en la DMO de trocánter entre sexos.

Se produce un descenso significativo de la DMO de trocánter en los dos sexos a lo largo del estudio $p < 0,0001$, respecto al basal. Este descenso se produce en los primeros seis meses manteniéndose estable en la mujer hasta los dos años (fig 27).

Figura IV.27. Evolución de la DMO en trocánter, por sexo.

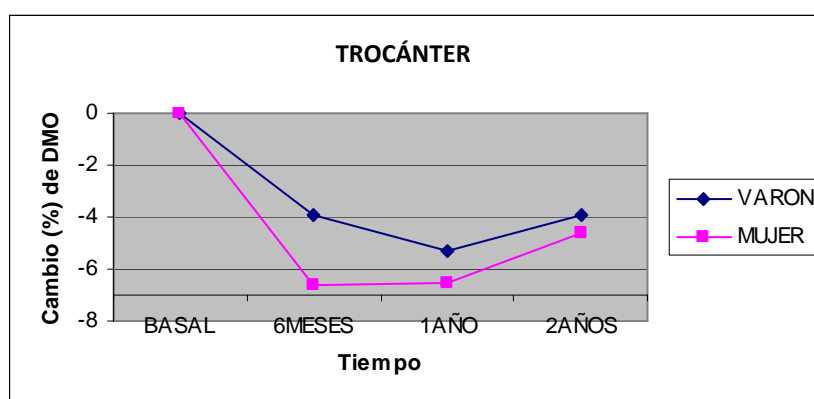


† $p < 0,0001$ intragrupo

Tabla IV.31, figura IV. 28. Porcentaje de cambio de DMO en Trocánter:

SEXO	TIEMPO		
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
VARÓN	-3,96±5,29	-5,31±5,76	-3,91±6,03
MUJER	-6,59±6,10	-6,50±5,31	-4,63±6,83

El porcentaje de pérdida de masa ósea es mayor en los primeros seis meses, iniciando recuperación al año.

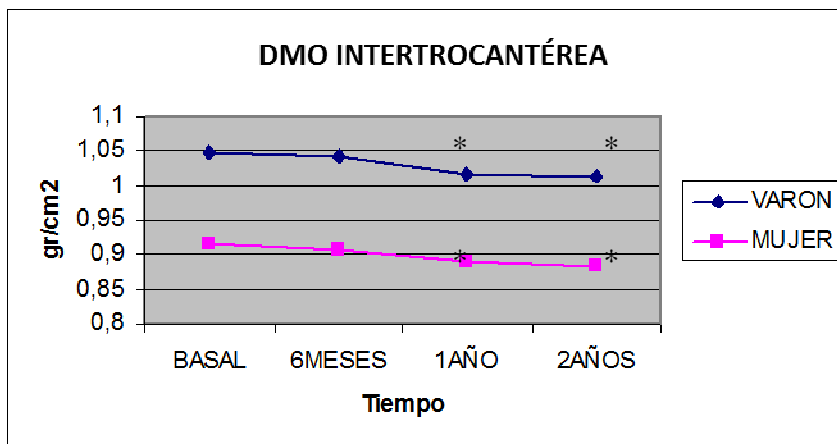


- **DMO región Intertrocantérea**

Hay diferencias significativas, entre sexos, en la DMO de la región intertrocanterea, con valores mayores para el varón. $p < 0.0001$, pero ambos sexos se comportan igual en la evolución en el tiempo $p = 0.9137$

Se produce un descenso significativo de la DMO intertrocanterea para ambos sexos con respecto al basal (*) al año y dos años $p = 0.0001$.

Figura IV.29. Evolución de la DMO en región intertrocanterea, por sexo.

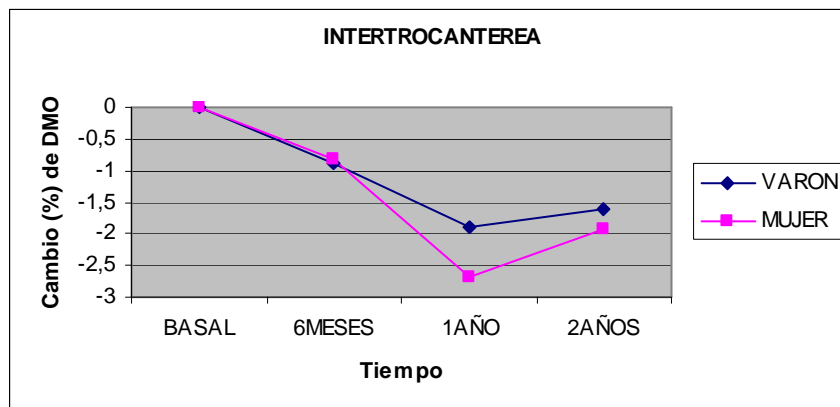


* $p < 0,0001$ intragrupo

Tabla IV.32. Porcentaje de cambio de DMO en región Intertrocantérea.

SEXO	TIEMPO		
	6 MESES	1 AÑO	2 AÑOS
VARÓN	-0,88±5,36	-1,90±5,54	-1,60±5,43
MUJER	-0,81±5,05	-2,68±5,01	-1,92±5,39

Figura IV.30. Porcentaje de cambio de DMO en región Intertrocantérea.



El porcentaje de pérdida a nivel de región intertrocanterea se frena al año iniciando su recuperación. Ambos sexos tienen la misma tendencia.

1.2.5 Dosis de Inmunosupresores

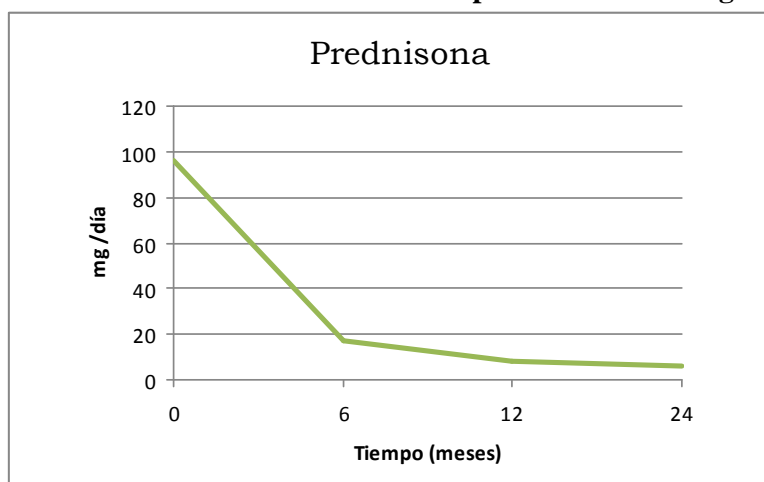
1.2.5.1 Evolución de las Dosis de Inmunosupresores en la muestra.

Como podemos observar la dosis media de esteroides/día disminuye progresivamente a lo largo del estudio, con una caída significativa a los 6 meses del trasplante (tabla 33, figura 31)

Tabla IV.33. Evolución de la dosis de inmunosupresores a lo largo del estudio.

	Prednisona(mg/día)	Ciclosporina(mg/día)	Azatioprina (mg/día)
Basal	96,09±65,04	252,32± 126,80	120,94± 61,42
6 meses	16,9±9,80	282,99± 88,64	109,64± 50,43
1 año	8,31±4,78	214,09± 79,73	100,33± 61,45
2 años	5,72±3,74	179.481± 66.89	90,99±64.09

Figura IV.31. Evolución de la dosis media/día de prednisona a lo largo del estudio.



1.2.5.2 Evolución de las dosis de inmunosupresores por sexo.

La dosis de prednisona/día disminuye de forma significativa a lo largo del estudio $p < 0,0001$ en ambos sexos. La dosis diaria es mayor en los primeros seis meses, estabilizándose a partir del año. Ambos sexos tienen la misma evolución en el tiempo $p = 0,8377$.

Tabla IV.34. Evolución de la dosis de inmunosupresores, por sexo.

Inmunosupresores		Basal	6m	12m	24m
Prednisona (mg/día)	Varón	99,73± 64,95	17,05± 10,16	8,59± 5,01	5,70±3,93
	Mujer	76,08± 62,85	16,02± 7,52	6,83±2,93	5,84±2,67
Ciclosporina (mg/día)	Varón	259,79± 121,63	228,65± 80,30	222,62± 66,79	176,41±148,76
	Mujer	214,26± 146,84	273,07± 129,39	168,90± 120,13	122,21±87,09
Azatioprina (mg/día)	Varón	124,48± 58,96	111,93± 51,77	100,50± 63,01	85,08±47,3
	Mujer	99,67± 70,72	96,60± 40,55	99,48± 54,24	78,04±53

La dosis de media de ciclosporina/día disminuye a progresivamente desde los 6 meses en la mujer y desde el año en el varón.

La dosis/día de Azatioprina se mantiene estable a lo largo del estudio $p=0,8076$, con una evolución similar en ambos sexos $p=0,8459$.

2 ANÁLISIS DEL ESTUDIO POR TRATAMIENTO

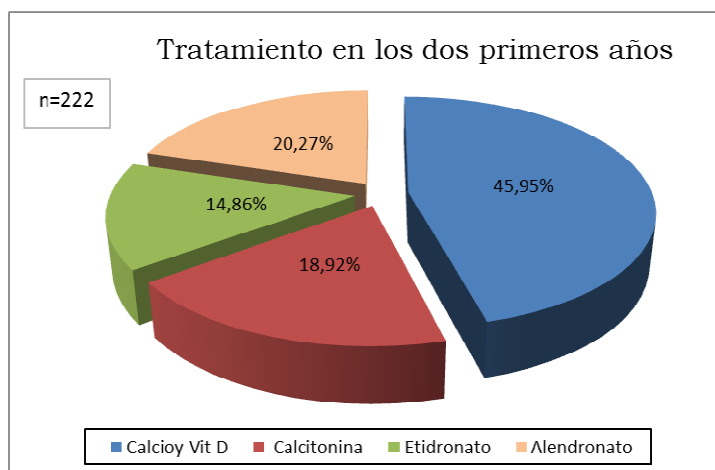
2.1 CARACTERÍSTICAS BASALES.

En la tabla IV.35 y Figura IV.32 se puede ver la distribución de la muestra acorde a tratamiento.

Tabla IV.35. Distribución de la muestra por tratamiento

Tratamiento	n=222	%
Calcitonina	42	18,9
Etidronato	33	14,9
Alendronato	45	20,27
Calcioy Vit D	102	45,95

Figura IV.32. Distribución de la muestra por tratamiento



2.1.1 Variables demográficas, antropométricas, cardiopatía pretrasplante por grupo de tratamiento.

En las siguientes tablas y gráficos se muestran los distintos parámetros evaluados en los 222 pacientes que participaron en el estudio, por grupo de tratamiento. Los grupos fueron comparables en cuanto a variables demográficas y antropométricas, excepto que los pacientes en el grupo de calcitonina tenían una talla significativamente menor que el grupo de referencia (tabla IV 36).

Tabla IV.36. Variables demográficas/antropométricas por tratamiento

	Calcio+ Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
Edad (años)	51.29±11.75	55.42±7.35	51.88±9.34	52.04±9.18	0,14
Sexo					
- masculino	90 (88,2%)	35 (83,3%)	30 (90,9%)	35 (77,8%)	0,29
- femenino	12 (11,8%)	7 (16,7%)	3 (9,1%)	10 (22,2%)	
- Peso (kg)	69.59±11.56	65,83±11,73	68.41±8,61	68.95±12,79	0,33
-Talla (mts)	1,69±0,07	1,65±0,07*	1,66±0,05	1,69±0,10	0.011*
- IMC(Kg/m ²)	24,30±3,37	24,10±3,32	24,67±3,02	24,01±3,33	0,82

*P=0,011 entre el grupo de calcio y vitamina D y el de calcitonina.

La distribución por grupos de edad fue homogénea en los diferentes tratamientos.

Tabla IV.37. Distribución de los pacientes por grupos de edad

	18-29 años		30-39 años		40-49 años		50-59 años		60-69 años	
Tratamiento	%	n	%	n	%	n	%	N	%	N
Calcio y Vit D	6,86	7	5,88	6	19,61	20	36,27	37	31,37	32
Calcitonina	0	0	7,14	3	14,19	6	42,86	18	35,71	15
Etidronato	0	0	12,12	4	27,27	9	39,39	13	21,21	7
Alendronato	2,22	1	13,33	6	17,78	8	40	18	26,67	12

p=0,4309.

Figura IV.33. Distribución del tratamiento de los pacientes por grupo de edad

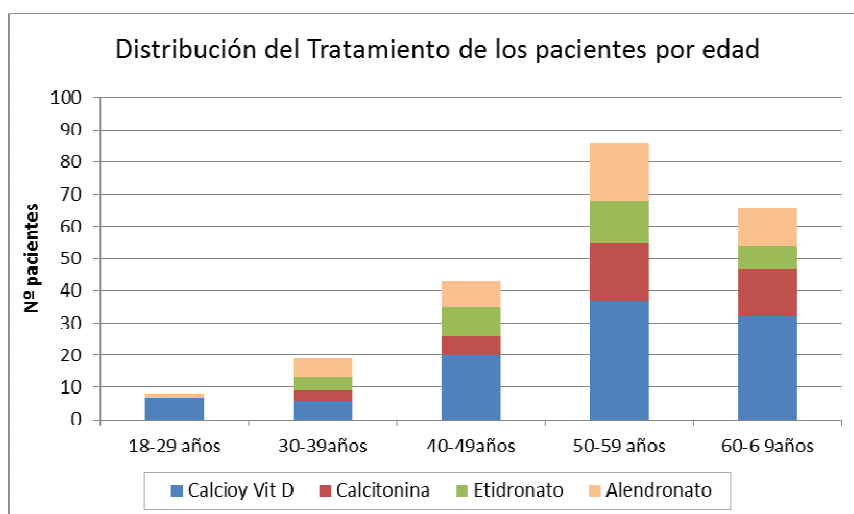


Tabla IV.38 Características de la cardiopatía por grupo de tratamiento.

	Calcio+ Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	p valor
Etiología de la cardiopatía: - Isquémica - Dilatada - Miscelanea	56,8% 36,6% 6,6%	57,4% 29,8% 12,8%	60% 28,6% 11,4%	52,2% 36,9% 10,9%	P=0,86
Gasto cardiaco preTx (l/min)	3,90±1,13	3,90±1,13	4,20±0,90	3,80±1,14	p=0,06
Clase Funcional (NYHA): - III - IV	64,77% 35,23%	57,45% 42,55%	71,43% 28,57%	63,04% 36,96%	P=0,63
Tiempo de Evolución de la cardiopatía (meses)	46,62±50,93	70,74±64,88	66,30±54,93	65,18±68,38	P=0,05

Los grupos son comparables en relación a la evolución de la enfermedad cardiaca distribuidos en corta, media y larga evolución.

Tabla IV.39 Evolución de la enfermedad cardiaca por grupo de tratamiento.

	0-1 año	1-5años	> de 5 años
Calcio y VitD	31 (30,4%)	39 (38,2%)	32 (31,4%)
Calcitonina	8(19,1%)	19(45,2%)	15(35,7%)
Etidronato	4(12,1%)	14(42,4%)	15 (45,5%)
Alendronato	13(28,9%)	16(35,6%)	16(35,6%)

P=0,158

Hay una proporción mayores de pacientes activos en el grupo de calcio y vitamina D respecto al grupo en tratamiento con alendronato (p=0,0023)

Tabla IV.40 Actividad/Sedentarismo de los pacientes por grupo de tratamiento.

	ACTIVO		SEDENTARIO	
	%	n	%	n
Calcio y Vit. D	62,7	64	37,3	38
Calcitonina	52,4	22	47,6	20
Etidronato	45,5	15	54,5	18
Alendronato	35,6	16	64,4	29

2.1.2 Variables analíticas elementales, basales, por grupo de tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento excepto una fosfatasa alcalina mayor en el grupo de calcitonina respecto al grupo de calcio y vitamina D. Aunque todos los grupos presentan niveles de F. Alcalina superiores al rango de normalidad.

Tabla IV.41 Variables analíticas elementales basales por grupo de tratamiento

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
Calcio corregido (mg/dl)	9,3±0,5	9,2±0,6	9,5±0,5	9,4±0,5	>0,05
Fósforo mg/dl	3,7±0,6	3,6±0,6	3,6±0,6	3,8±0,6	>0,05
F. Alcalina UI/L	168,2±66,8	227,1±125,4 ^a	191,8±64,4	190,3±93,3	0.0067
Creatinina mg/dl	1,17±0,38	1,16±0,32	0,97±0,29	1.07±0,36	>0.05
Calciuria mg/24h	185±121,7	208±126,6	242±130,7	166±105	>0.05

^a calcitonina vs grupo de referencia (calcio y vitamina D)

2.1.3 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo, basales, por tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento excepto una fosfatasa alcalina ósea mayor en el grupo de calcitonina respecto al grupo de calcio y vitamina D. Todos los grupos presentan niveles de F Alcalina ósea dentro de valores normales.

Tabla IV.42 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo basales

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
PTH	43,3±36,3	43,1±26,8	50,6±28,2	46±21,8	0,6729
25 OH VIT D	13±12,1	18,4±29,2	15,6±9,2	16,7±15,6	0,6005
Osteocalcina	1,89±2,3	2,5±3,8	2,6±3,5	1,5±1	0,1835
Fosfatasa Alcalina Osea	9,5±3,5	13±5,3 ^a	11,5±4,9	11,5±3,2	0,0011
Dpyr	13,2±7,1	11,1±3,67	10,4±5,4	10,7±4,3	0,2223
Piridinolina	62,5±36	60,6±33,4	61,5±38,9		0,6429
NTX	79,6±39,6	99,1±36		88,58±53,2	0,4919

^a calcitonina vs grupo de referencia (calcio y vitaminaD solamente)

2.1.4 Densidad mineral ósea, basal, por grupo de tratamiento

Al analizar la DMO, en los diferentes grupos, encontramos una menor DMO y T-score, en columna lumbar, al inicio del estudio en los grupos de tratamiento activo (calcitonina, etidronato y alendronato) respecto del grupo control.

A nivel de cadera encontramos también diferencias significativas en cuello femoral y fémur total, con menor masa ósea en los grupos de tratamiento activo con calcitonina y alendronato respecto del grupo control (tratamiento solo con calcio y vitamina D).

No encontramos diferencias significativas a ningún nivel entre los grupos de tratamiento activo.

Tabla IV.43 Densidad mineral ósea basal, por tratamiento

-DMO (g/cm²) - T score - Z score	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
C Lumbar	0,973±0,114	0,873±0,157 ^a	0,882±0,121 ^a	0,884±0,147 ^a
T score	-0,95 ±1,04	-1,88 ±1,42 ^a	-1,83±1,073 ^a	-1,72±1,33 ^a
Z score	-0,40±1,055	-1,23 ±1,49 ^a	-1,38±1,05 ^a	-1,07±1,36
Cuello Fem	0,817±0,120	0,726±0,08 ^a	0,783±0,115	0,723±0,103 ^a
T score	-1,34±1,04	-2,15±0,89 ^a	-1,69±0,97	-2,09±0,94 ^a
Z score	-0,13±1,02	-0,82±0,93 ^a	-0,50±0,98	-0,83±1,01 ^a
Fémur Total	0,925±0,129	0,820±0,116 ^a	0,893±0,121	0,832±0,109 ^a
T score	-0,97±0,95	-1,75±0,92 ^a	-1,29±0,86	-1,62±0,85 ^a
Z score	-0,30±0,91	-0,99±0,96	-0,60±0,91	-0,88±0,86
Trocánter	0,702±0,108	0,625±0,095	0,681±0,107	0,648±0,109
T score	-0,74±0,95	-1,46±0,90 ^a	-1,06±0,88	-1,14±0,93
Z score	-0,23±0,89	-0,82±0,95	-0,53±0,88	-0,59±0,96
Intertrocantérea	1,08±0,15	0,958±0,141 ^a	1,049±0,159	0,969±0,126
T score	-0,94±1,01	-1,73±0,9 ^a	-1,22±1,01	-1,48±0,85
Z score	-0,31±0,98	-1,01±1,01 ^a	-0,6±1,06	-0,9±0,9

^ap< 0.05 vs grupo de calcio y vitaminaD

2.2 ESTUDIO LONGITUDINAL POR TRATAMIENTO.

2.2.1 Evolución de la DMO

- **DMO lumbar por tratamiento, T-score y Z-score.**

La evolución de la masa ósea en columna lumbar, por tratamiento, a lo largo de los dos años del estudio se refleja en la tabla IV. 44. y en las figuras IV. 34 y IV. 35

Tabla IV.44 Columna Lumbar. DMO, T-score y Z-score por tratamiento.

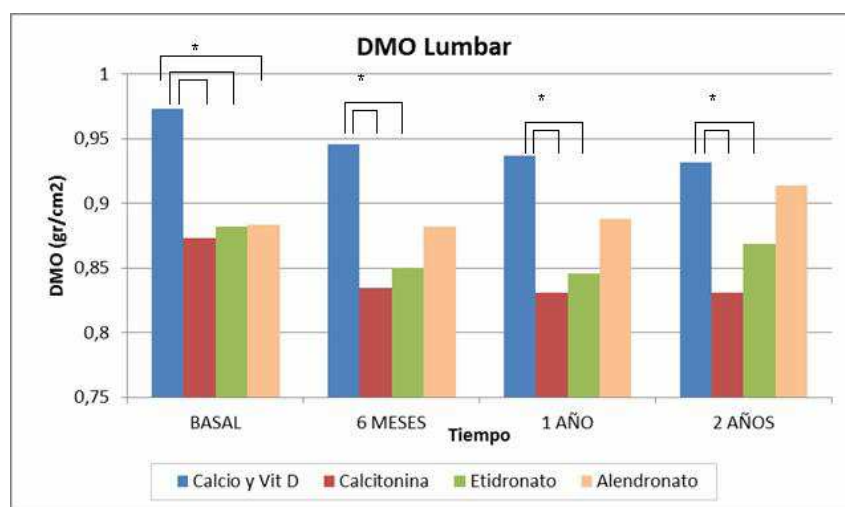
	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
DMO(gr/cm²) c lumbar				
- basal	0,973±0,114	0,873±0,157 ^a	0,882±0,121 ^a	0,884±0,147 ^a
- 6 meses	0,946±0,114	0,835 ±0,163 ^a	0,850 ±0,137 ^a	0,882 ±0,138
- 12 meses	0,937±0,114	0,831±0,159 ^a	0,846±0,145 ^a	0,888±0,147
- 24 meses	0,932±0,107	0,831±0,159 ^a	0,869±0,144 ^a	0,914±0,115
T-score c lumbar				
- basal	-0,95 ±1,04	-1,88 ±1,42 ^a	-1,83±1,073 ^a	-1,72±1,33 ^a
- 6 meses	-1,22 ±1,02	-2,22 ±1,47 ^a	-2,26±1,03 ^a	-1,74 ±1,24
- 12 meses	-1,23 ±1,10	-2,27±1,45 ^a	-2,18 ±1,27 ^a	-1,68±1,32
- 24 meses	-1,34±0,97	-2,1 ±1,21 ^{a, c}	-1,93±1,35 ^{a, c}	-1,43±1,024
Z-score c lumbar				
- basal	-0,40±1,055	-1,23 ±1,49 ^a	-1,38±1,05 ^a	-1,07±1,36
- 6 meses	-0,30±0,91	-1,55±1,56 ^a	-1,60 ±1,28 ^a	-1,09±1,28
- 12 meses	-0,72±1,08	-1,49±1,61 ^{a,c}	-1,61±1,25	-0,98±1,30
- 24 meses	-0,73±1,06	-1,31±1,37 ^{a,c}	-1,37±1,25	-0,63±1,11

^a P<0,05 vs grupo de calcio y vitamina D

^c P<0,05 vs grupo de Alendronato.

En análisis de medidas repetidas encontramos que existen diferencias, estadísticamente significativas, respecto a la evolución de la DMO lumbar en relación al tiempo de evolución y tratamiento a lo largo del estudio p<.0001. Se produce una pérdida de masa ósea en columna lumbar, mayor en los primeros seis meses, para el grupo de referencia y los grupos de tratamiento activo Etidronato y Calcitonina. Al año el grupo de Alendronato ha incrementado su masa ósea y continua incrementando a los dos años.

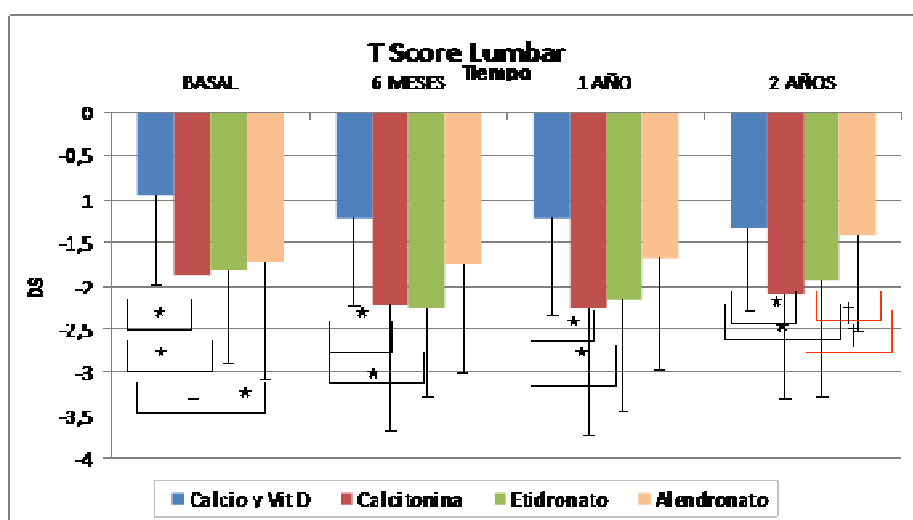
Las diferencias basales, estadísticamente significativas, entre el grupo en tratamiento solo con calcio y vitamina D y el resto de los grupos desaparecen a los 6 meses para el grupo de alendronato, manteniéndose para el resto de los grupos.

Figura IV.34 Evolución DMO Lumbar por tratamiento.

$p < .05$

La misma tendencia sigue la T-score de columna lumbar que disminuye a lo largo del estudio para el grupo de calcio y vitamina D, en el grupo de Alendronato se produce un incremento de la T-score a lo largo del estudio. En los grupos de tratamiento con Calcitonina y Etidronato se produce un descenso de la T-score mayor en los primeros 6 meses, con tendencia a la recuperación entre los 6 meses y el año, sin recuperar los niveles basales a los 2 años.

La evolución de la Z-score es similar. El grupo de calcio y vitamina D disminuye a lo largo del estudio. En los pacientes tratados con Etidronato la z-score recupera los niveles basales al final del estudio y el grupo de Alendronato mejora a lo largo del estudio.

Figura IV.35 Evolución T-score Lumbar por tratamiento.

* vs grupo de referencia, † $p < .05$ vs alendronato.

- **Porcentaje de cambio de DMO en columna lumbar a lo largo del estudio.**

Al analizar el porcentaje de cambio de masa ósea por tratamiento encontramos que el grupo en tratamiento con Alendronato mantiene su masa ósea en columna lumbar a los 6 meses y al año. A los dos años se ha producido un incremento significativo de masa ósea en este grupo. El grupo de referencia disminuye significativamente su masa ósea con respecto a la basal a lo largo del estudio (Tabla IV.45).

Los otros dos grupos en tratamiento activo (Calcitonina y Etidronato) sufren pérdida ósea significativa los primeros seis meses y año respecto a la basal, pero a los dos años no encontramos diferencias significativas respecto al basal y ambos grupos han recuperado masa ósea.

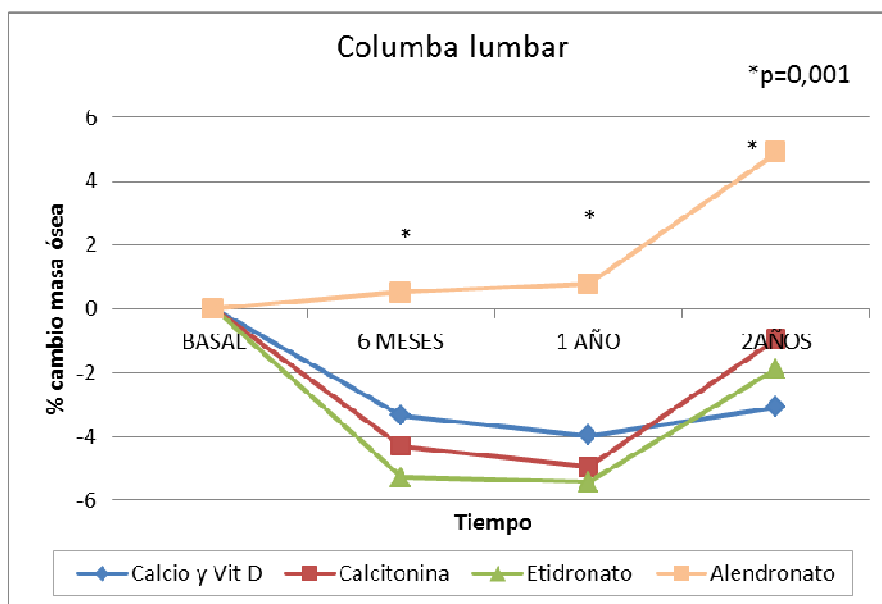
Tabla IV.45 Porcentaje de cambio de DMO en C. Lumbar, análisis intragrupo.

	6 meses	P valor	1 año	P valor	2 años	P valor
Calcio y Vit D	-3,34±5,55	<.0001	-3,97±5,65	<.0001	-3,07±7	0.002
Calcitonina	-4,3±6,4	0.0002	-4,94±5,26	<.0001	-0,93±6,39	0.393
Etidronato	-5,27±4,85	<.0001	-5,42±5,66	<.0001	-1,87±6,22	0.182
Alendronato	0,53±5,16	0.495	0,79±5,17	0.315	4,90±8,42	0.003

P valor, comparaciones respecto a la basal.

Al comparar la evolución entre grupos encontramos diferencias significativas en DMO de columna lumbar para el grupo de alendronato a 6, 12 y 24 meses, con el resto de grupos ($p=0,001$). A los 24 meses, la columna lumbar ha incrementado un 4,9% en el grupo de Alendronato y ha disminuido en los otros grupos (-0,93% en el grupo de calcitonina y -1,87% en el grupo de etidronato, sin diferencias entre ellos). El grupo de calcio y vitamina D ha disminuido un 3,1% a los 24 meses (figura IV.36).

Figura IV.36 Porcentaje de cambio de DMO en columna lumbar a lo largo del estudio, análisis intergrupo.



p=0,001 grupo alendronato respecto al resto de grupos.

Analizando la evolución de estos cambios en los diferentes intervalos del estudio (tabla IV.46), observamos que la pérdida significativa se produce para los grupos de referencia y el de calcitonina y etidronato en los primeros 6 meses, entre los 6-12 meses no hay cambios significativos, entre los 12-24 meses inician recuperación significativa de masa ósea.

El grupo de tratamiento con alendronato no pierde masa ósea en el primer año e incrementa su masa ósea significativamente entre los 12 meses y el año.

Tabla IV.46 Análisis intragrupo del porcentaje de cambio de DMO en C. Lumbar.

	% Cambio columna lumbar de 0-6m	P valor	% Cambio columna lumbar de 6-12m	P valor	% Cambio columna lumbar de 12-24m	P valor
Calcio y Vit D	-3,34±5,55	<.0001	-0.33±4.62	0.563	1.43±4.96	0.037
Calcitonina	-4,3±6,4	0.0002	-0.27±4.36	0.698	4.03±6.42	0.0006
Etidronato	-5,27±4,85	<.0001	-0.29±3.76	0.689	4.25±3.94	<.0001
Alendronato	0,53±5,16	0.4952	0.48±3.92	0.418	4.23±5.33	<.0001

- **DMO Cuello Femoral por tratamiento, T-score y Z-score.**

La evolución de la masa ósea en cuello femoral, por tratamiento, a lo largo de los dos años del estudio se refleja en la tabla IV. 47. y en las figuras IV. 37 y IV. 38.

Tabla IV.47 Cuello Femoral. DMO, T-score y Z-score por tratamiento.

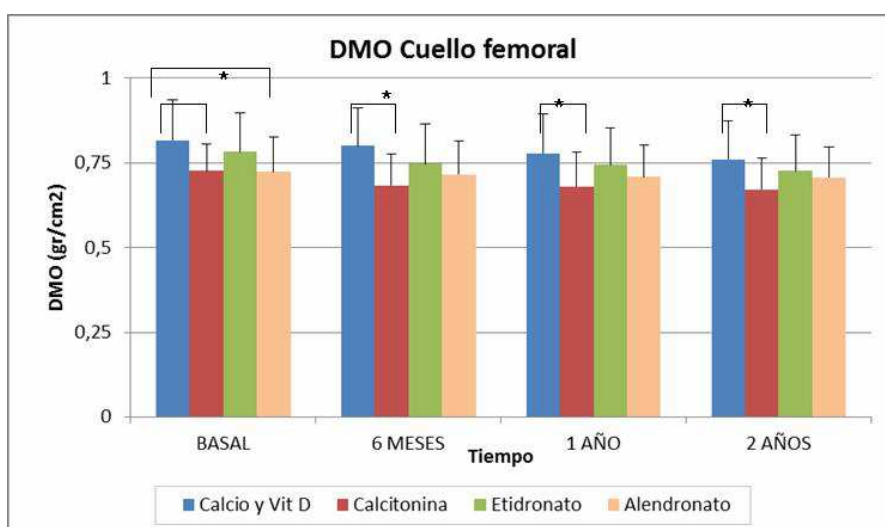
	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
DMO(gr/cm²) cuello femoral				
- basal	0,817±0,120	0,726±0,08 ^a	0,783±0,115	0,723±0,103 ^a
- 6 meses	0,800±0,114	0,683±0,094 ^a	0,748±0,118	0,716±0,100
- 12 meses	0,779±0,116	0,680±0,103 ^a	0,744±0,110	0,709±0,094
- 24 meses	0,760±0,113	0,672±0,093 ^a	0,726±0,107	0,710±0,089
T-score Cuello femoral				
- basal	-1,34±1,04	-2,15±0,89 ^a	-1,69±0,97	-2,09±0,94 ^a
- 6 meses	-1,46±1,05	-2,53±0,87 ^a	-2,13±0,97 ^a	-2,10±1,02
- 12 meses	-1,64±1,05	-2,65±0,92 ^a	-2,18±0,93 ^a	-2,07±0,88
- 24 meses	-1,81±1,06	-2,66±0,86 ^{a, c}	-2,15±0,98	-1,90±0,94
Z-score Cuello femoral				
- basal	-0,13±1,02	-0,82±0,93 ^a	-0,50±0,98	-0,83±1,01 ^a
- 6 meses	-0,28±0,95	-1,15±0,90	-0,77±1,08	-0,87±0,95
- 12 meses	-0,39±0,92	-1,15±1,01	-0,76±0,97	-0,88±0,82
- 24 meses	-0,55±0,95	-1,21±0,88	-0,88±0,92	-0,71±0,85

^a P<0,05 vs grupo de calcio y vitamina D

^c P<0,05 vs grupo

En análisis de medidas repetidas (test de Manova) encontramos que existen diferencias, estadísticamente significativas, respecto a la evolución de la DMO en cuello femoral a lo largo del estudio $p<.0001$, Todos los grupos pierden masa ósea, pero la evolución es diferente en el tiempo en relación a los tratamientos, $p= 0.0177$. El grupo en tratamiento con alendronato sufre menor pérdida en los primeros seis meses que el resto de los grupos, estabilizándose al año, en el grupo con calcio y vitamina D persiste la pérdida a los dos años. En todos los grupos se produce un descenso de la masa ósea en cuello femoral a lo largo del estudio, menor para el grupo de alendronato. .

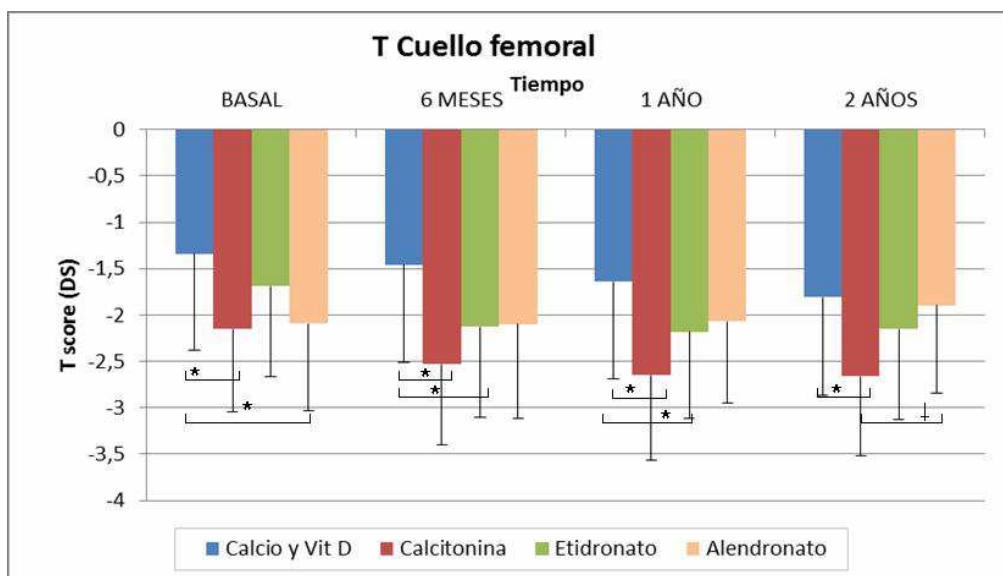
Las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en la DMO de cuello femoral basal existentes entre el grupo en tratamiento con calcio y vitamina D y el grupo en tratamiento con alendronato desaparecen a los seis meses, manteniéndose las diferencias basales del grupo de referencia con el grupo de calcitonina a lo largo del estudio.

Figura IV.37 Evolución DMO Cuello Femoral por tratamiento.

^a $P < 0,05$ vs grupo de calcio y vitamina D

La T-score de cuello femoral disminuye a lo largo del estudio para los grupo de calcio y vitamina D, calcitonina y etidronato, mayor en los primeros seis meses, estabilizándose posteriormente para los grupos de tratamiento activo (calcitonina y etidronato) persistiendo para el grupo en tratamiento con calcio y vitamina D. En el grupo de tratamiento con Alendronato, la T score permanece prácticamente estable.

La evolución de la Z-score es similar. En el grupo de alendronato se producen cambios discretos con tendencia a la recuperación al partir del año.

Figura IV.38 Evolución T-score Cuello Femoral por tratamiento.

* $p < 0,05$ vs grupo de referencia. † $p < 0,05$ calcitonina vs alendronato

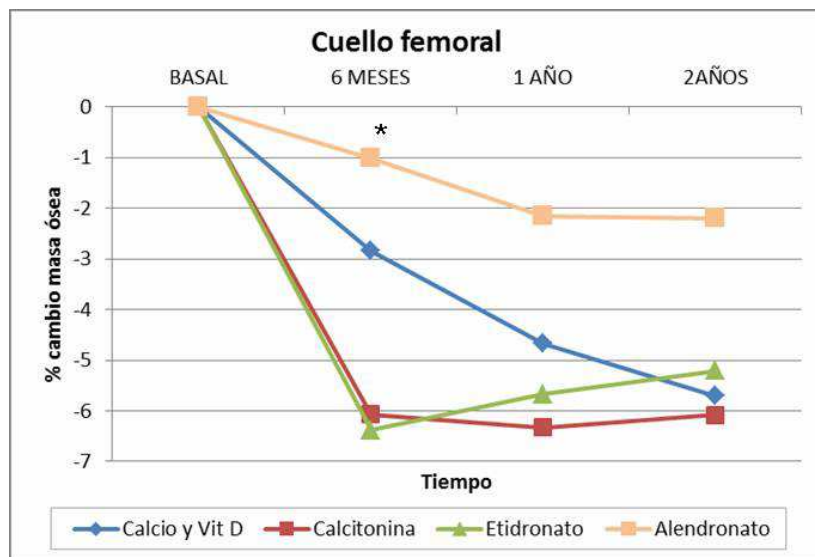
Tabla IV.48 Porcentaje de cambio de DMO en cuello femoral a lo largo del estudio, análisis intragrupo, comparaciones con la basal.

	6 meses	P valor	1 año	P valor	2 años	P valor
Calcio y Vit D	-2,84±5,55	<.0001	-4,67±8,42	<.0001	-5,70±7,42	<.0001
Calcitonina	-6,07±6,54	<.0001	-6,33±7,48	<.0001	-6,08±7,19	<.0001
Etidronato	-6,38±4,56	<.0001	-5,67±6,98	0.0005	-5,21±6,56	0.002
Alendronato	-1,01±5,33	0.209	-2,15±4,94	0.0066	-2,19±5,28	0.030

P valor, comparaciones respecto a la basal.

La DMO disminuye a los dos años de trasplante 2,2% en el grupo de alendronato, 5,7% en el grupo de referencia, 6,1% en el grupo de calcitonina y 5,2% en el grupo de etidronato, sin diferencias significativas. La pérdida es mayor en los primeros seis meses, con diferencias significativas entre el grupo en tratamiento con alendronato y los grupos de calcitonina y etidronato $p<.001$. Estabilizándose la pérdida en los grupos de tratamiento activo entre los seis meses y el año, y persistiendo para el grupo de calcio y vitamina D (fig IV.39).

Figura IV.39 Porcentaje de cambio de DMO en cuello femoral a lo largo del estudio, análisis intergrupo



^a $P<0,001$ vs grupo de calcitonina y Etidronato.

Analizando los cambios intragrupo en los diferentes intervalos del estudio, encontramos que el grupo de referencia y los grupos de calcitonina y etidronato presentan pérdidas significativas los seis primeros meses ($p<.001$) con respecto a sus valores basales. Mientras que el grupo de alendronato solo presenta pérdidas significativas entre seis y doce meses ($p=0,036$). Entre los 12 y 24 meses ningún grupo

tiene pérdidas significativas $p>0.05$, aunque el grupo de vitamina D disminuyendo su masa ósea.

- **DMO Fémur total por tratamiento, T-score y Z-score.**

La evolución de la masa ósea en fémur total, por tratamiento, a lo largo de los dos años del estudio se refleja en la tabla IV. 49. y en las figuras IV. 40 y IV. 41.

Tabla IV.49 Fémur Total. DMO, T-score y Z-score por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
DMO (gr/cm²) Fémur Total				
- basal	0,925±0,129	0,820±0,116 ^a	0,893±0,121	0,832±0,109 ^a
- 6 meses	0,917±0,125	0,791±0,123 ^a	0,862±0,125	0,832±0,112
- 12 meses	0,889±0,117	0,774±0,129 ^a	0,838±0,10	0,828±0,110
- 24 meses	0,873±0,117	0,777±0,111 ^a	0,850±0,097	0,828±0,099
T-score Fémur Total				
- basal	-0,97±0,95	-1,75±0,92 ^a	-1,29±0,86	-1,62±0,85 ^a
- 6 meses	-1,02±0,94	-2,01±0,96 ^a	-1,57±0,78	-1,54±0,91
- 12 meses	-1,24±0,86	-2,18±1,02 ^{a,c}	-1,72±0,70	-1,53±0,87
- 24 meses	-1,33±0,86	-2,12±0,86 ^{a,c}	-1,63±0,69	-1,41±0,79
Z-score Fémur Total				
- basal	-0,30±0,91	-0,99±0,96 ^a	-0,60±0,91	-0,88±0,86
- 6 meses	-0,40±0,90	-1,21±1,02 ^a	-0,81±0,91	-0,83±0,86
- 12 meses	-0,55±0,77	-1,32±1,05 ^a	-0,95±0,76	-0,81±0,87
- 24 meses	-0,61±0,83	-1,25±0,93 ^{a,c}	-0,90±0,70	-0,70±0,76

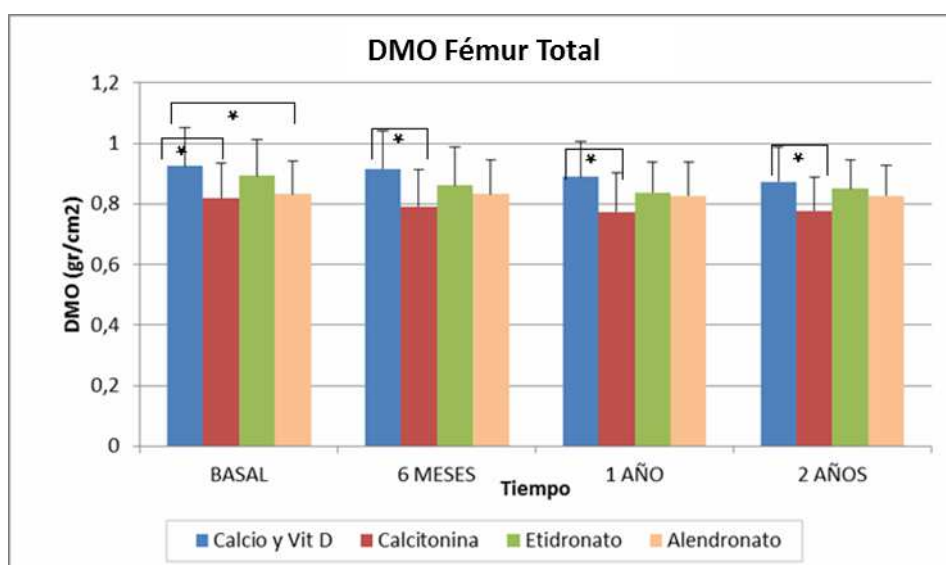
^a $p<0,05$ vs grupo de calcio y vitaminaD

^c $p<0,05$ vs grupo Alendronato

En análisis de medidas repetidas encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de la DMO en fémur total a lo largo del estudio $p<.0001$, con diferencias significativas en la evolución de la DMO acorde a tratamiento $p=0,0062$. El grupo en tratamiento con alendronato se mantiene prácticamente estable a lo largo del estudio.

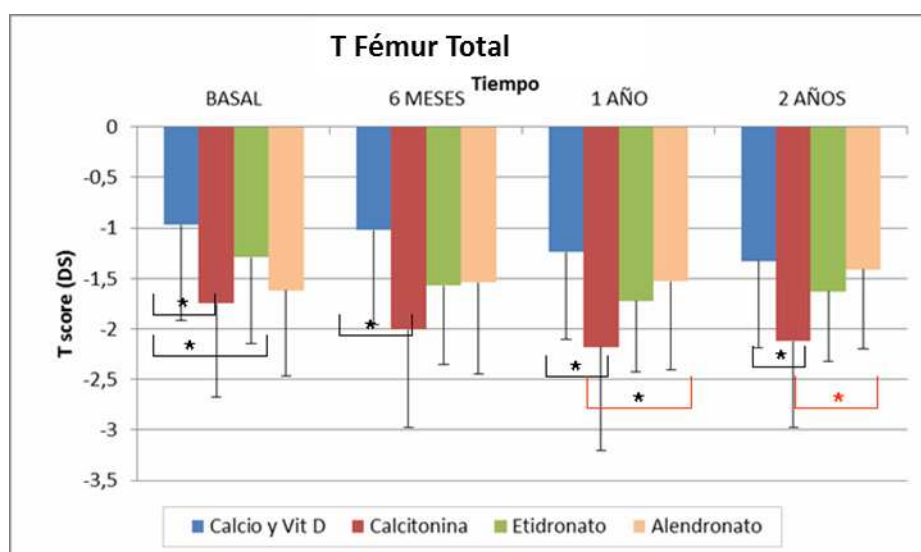
Las diferencias basales entre el grupo de tratamiento con alendronato y el grupo de referencia desaparecen a los 6 meses como consecuencia de la pérdida de masa ósea en el grupo de referencia. No ocurre lo mismo con el grupo en tratamiento con calcitonina que mantiene menor masa ósea, significativa, respecto al grupo de referencia.

Figura IV.40 Evolución DMO en Fémur Total por tratamiento.



* p<0,05

Figura IV.41 Evolución T-score Fémur Total por tratamiento.



* p<0,05

Tabla IV.50 Porcentaje de cambio de DMO Fémur Total a lo largo del estudio, análisis intragrupo

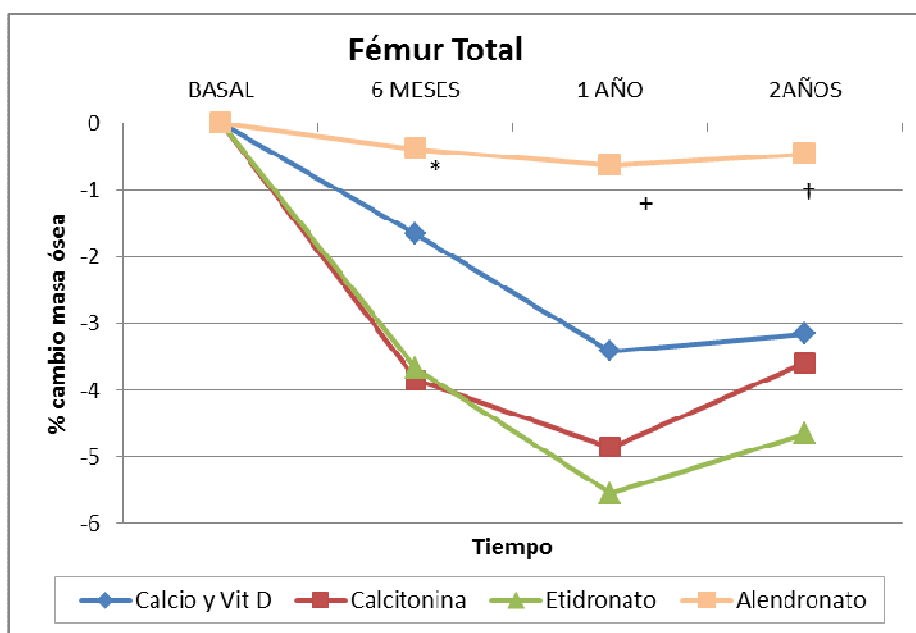
	6 meses	P valor	1 año	P valor	2 años	P valor
Calcio y Vit D	-1,66±3,71	0.0002	-3,41±4,06	<.0001	-3,15±3,89	<.0001
Calcitonina	-3,85±5,83	0.0002	-4,85±6,10	<.0001	-3,59±5,87	0.0009
Etidronato	-3,67±5,55	0.001	-5,54±4,97	<.0001	-4,65±5,46	0.0009
Alendronato	-0,39±4	0.524	-0,63±4,14	0.328	-0,46±5,16	0.635

P valor, comparaciones respecto a la basal.

Al analizar el porcentaje de cambio de masa ósea, por tratamiento, encontramos que el grupo en tratamiento con alendronato no tiene cambios significativos de la masa ósea en fémur total a lo largo del estudio.

El grupo de referencia y los grupos con Calcitonina y Etidronato, disminuye su masa ósea con respecto a la basal a lo largo del estudio.

Figura IV.42. Porcentaje de cambio de DMO en Fémur total a lo largo del estudio, análisis intergrupo



* $p < .001$ Alendronato vs Etidronato y Calcitonina.

+ $p < .0001$ Alendronato vs el resto de grupos.

† $p < .001$ Alendronato vs Calcitonina.

En el gráfico anterior podemos ver el porcentaje de pérdida ósea con los diferentes tratamientos. Encontramos diferencias estadísticamente significativas $p < .001$ a los seis meses entre el grupo en tratamiento con Alendronato y los tratamientos con Calcitonina y Etidronato.

Al año hay diferencias estadísticamente significativas $p < .0001$ del grupo en tratamiento con Alendronato respecto al resto de los grupos.

A los 2 años se mantienen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en tratamiento con Alendronato y el grupo en tratamiento con Calcitonina. Pero todos los pacientes inician una recuperación de la DMO.

En el análisis de cambio de porcentaje de masa ósea en fémur total, intragrupo, entre los diferentes momentos del estudio, observamos que las pérdidas que se producen en el grupo de referencia y en los tratamientos activos con calcitonina y etidronato son más rápidos en los primeros seis meses. El grupo de referencia mantiene pérdidas significativas en el período 6-12m ($p<0,001$), y se estabiliza en el intervalo 12-24 meses con cambios de $0,23\pm 3,53$ ($p=0,64$). El grupo de tratamiento con calcitonina mantiene pérdidas no significativas ($p=0,05$) en el período de 6-12 m e inicia recuperación en el periodo de 12-24 m ($1,32\pm 4,57$, $p=0,09$). El grupo de etidronato inicia recuperación significativa en el segundo año $1,67\pm 3,78$, ($p=0,026$).

Como ya hemos comentado el grupo de tratamiento con Alendronato no presenta pérdida ósea significativa en fémur total, en los diferentes intervalos.

- **DMO en Trocánter por tratamiento, T-score y Z-score**

La evolución de la masa ósea en trocánter, por tratamiento, a lo largo de los dos años del estudio se refleja en la tabla IV. 51. y en las figuras IV. 43 y IV. 44.

Tabla IV.51 Trocánter. DMO, T-score y Z- score por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
DMO(gr/cm^2) Trocánter				
- basal	$0,702\pm 0,108$	$0,625\pm 0,095$	$0,681\pm 0,107$	$0,648\pm 0,109$
- 6 meses	$0,685\pm 0,107$	$0,586\pm 0,105^a$	$0,631\pm 0,097$	$0,633\pm 0,108$
- 12 meses	$0,662\pm 0,089$	$0,577\pm 0,101^a$	$0,614\pm 0,090$	$0,630\pm 0,109$
- 24 meses	$0,663\pm 0,087$	$0,583\pm 0,094^a$	$0,622\pm 0,083$	$0,628\pm 0,090$
T-score Trocánter				
- basal	$-0,74\pm 0,95$	$-1,46\pm 0,90^a$	$-1,06\pm 0,88$	$-1,14\pm 0,93$
- 6 meses	$-0,91\pm 0,94$	$-1,76\pm 1,02^a$	$-1,53\pm 0,82$	$-1,19\pm 1,04$
- 12 meses	$-1,08\pm 0,89$	$-1,97\pm 0,92^{a,c}$	$-1,68\pm 0,75$	$-1,17\pm 1,04$
- 24 meses	$-1,06\pm 0,81$	$-1,85\pm 0,90^{a,c}$	$-1,54\pm 0,74$	$-1,16\pm 0,83$
Z-score Trocánter				
- basal	$-0,23\pm 0,89$	$-0,82\pm 0,95$	$-0,53\pm 0,88$	$-0,59\pm 0,96$
- 6 meses	$-0,39\pm 0,91$	$-1,14\pm 1,05^a$	$-0,92\pm 0,85$	$-0,68\pm 0,99$
- 12 meses	$-0,56\pm 0,85$	$-1,24\pm 0,99^c$	$-1,04\pm 0,80$	$-0,65\pm 0,99$
- 24 meses	$-0,58\pm 0,76$	$-1,17\pm 0,93^{a,c}$	$-0,93\pm 0,72$	$-0,58\pm 0,78$

^a $p<0,05$ vs grupo de calcio y vitaminaD

^c $p<0,05$ vs grupo Alendronato

En el análisis de medidas repetidas hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de la DMO de trocánter durante el estudio $p < .0001$, aunque hay diferencias en la evolución en el tiempo entre los tratamientos $p = 0.0013$. Como vemos en las tablas IV. 52 y 53 y en las figura IV. 43, en el análisis intragrupo e intergrupos, encontramos pérdida de masa ósea en todos los grupos de tratamiento mayor en los primeros 6 meses.

Hay diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses con menor pérdida de masa ósea en el grupo de alendronato respecto al de calcitonina y etidronato, al año la pérdida de masa ósea es significativamente menor en el grupo de alendronato respecto al resto de grupos. Entre el año y los dos años todos los grupos recuperan masa ósea desapareciendo las diferencias estadísticamente significativas con el grupo de alendronato..

Tabla IV.52 Porcentaje de cambio de DMO en región trocantérea a lo largo del estudio, análisis intragrupo.

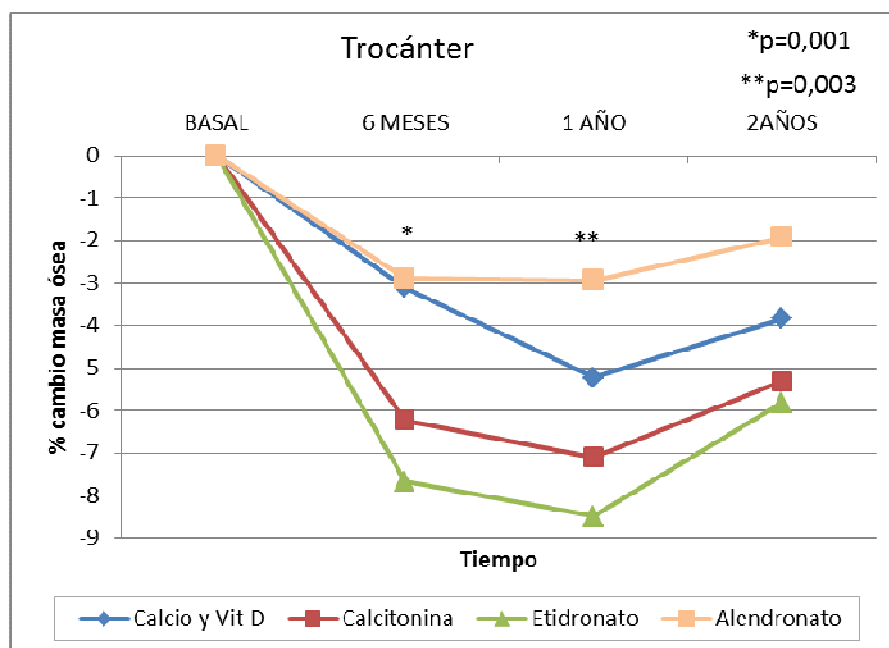
	6 meses	P valor	1 año	P valor	2 años	P valor
Calcio y Vit D	-3,11±4,63	<.0001	-5,23±4,25	<.0001	-3,84±5,45	<.0001
Calcitonina	-6,22±5,63	<.0001	-7,09±5,95	<.0001	-5,31±6,04	<.0001
Etidronato	-7,67±5,41	<.0001	-8,48±6,13	<.0001	-5,82±7,89	0.0038
Alendronato	-2,89±5,68	0.0018	-2,94±6,13	0.0034	-1,92±5,97	0.0949

P valor, comparaciones respecto a la basal.

Tabla IV.53 Análisis, intragrupo del porcentaje de cambio de DMO en región trocantérea.

	% Cambio Trocánter de 0-6m	P valor	% Cambio Trocánter de 6-12m	P valor	% Cambio Trocánter de 12-24m	P valor
Calcio y Vit D	-3,11±4,63	<.0001	-2.00±3.05	<.0001	1.17±3.30	0.0140
Calcitonina	-6,22±5,63	<.0001	-1.20±5.44	0.1718	1.52±4.14	0.0346
Etidronato	-7,67±5,41	<.0001	-0.97±6.46	0.4413	2.74±5.43	0.0243
Alendronato	-2,89±5,68	0.0018	-0.22±4.00	0.7221	0.81±3.01	0.1593

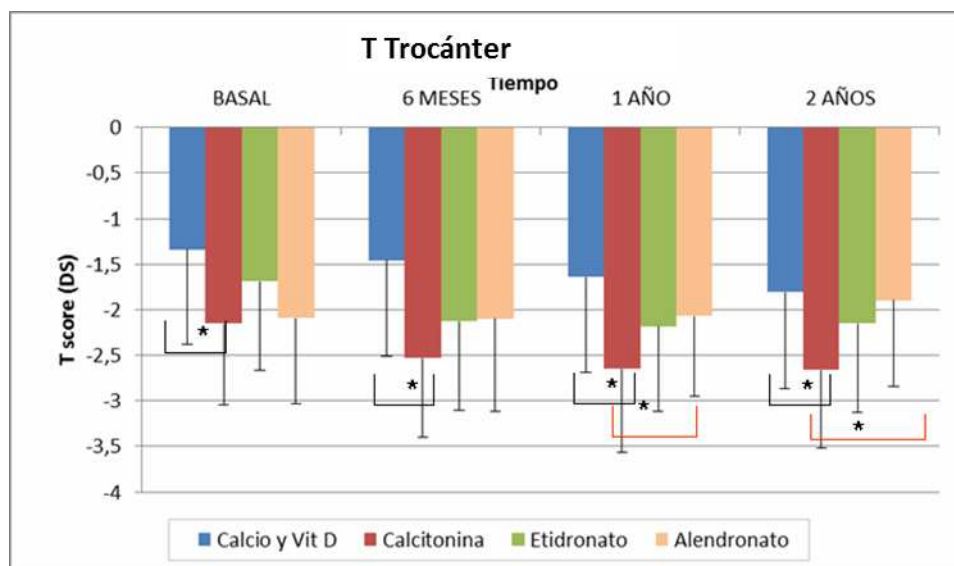
Figura IV.43. Porcentaje de cambio de DMO en Trocántera lo largo del estudio, análisis intergrupo



* p<0,001 Alendronato vs Calcitonina y Etidronato.

** p<0,003 Alendronato vs Calcitonina, Etidronato y grupo de referencia.

Figura IV.44 Evolución T- score en Trocánter por tratamiento.



* p<0,05

La T score no sufre cambios significativos a lo largo del estudio en el grupo de Alendronato.

- **DMO en región Intertrocantérea por tratamiento, T-score y Z-score.**

La evolución de la masa ósea en región Intertrocantérea, por tratamiento, a lo largo de los dos años del estudio se refleja en la tabla IV. 54 y 55 y en las figuras IV. 45 y IV. 46.

Tabla IV.54 Región Intertrocantérea. DMO, T-score y Z-score por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
DMO(gr/cm²) Intertrocantérea				
- basal	1,080± 0,150	0,958±0,141 ^a	1,049±0,159	0,969±0,126
- 6 meses	1,086± 0,147	0,940±0,148 ^a	1,038±0,154	0,979±0,122
- 12 meses	1,050 ± 0,139	0,912±0,155 ^a	1,010±0,13	0,979±0,120
- 24 meses	1,034± 0,150	0,922±0,138 ^a	1,025±0,13	0,969±0,110
T-score Intertrocantérea				
- basal	-0,94±1,01	-1,73±0,90 ^a	-1,22±1,01	-1,48±0,85
- 6 meses	-0,92±0,93	-1,88 ±1,02 ^a	-1,39±0,94	-1,35±0,88
- 12 meses	-1,06±0,94	-2,11±1,04 ^{a,c}	-1,51±0,85	-1,30±0,88
- 24 meses	-1,18±0,95	-1,90±0,90 ^{a,c}	-1,36±0,82	-1,27±0,76
Z-score Intertrocantérea				
- basal	-0,31±0,98	-1,01±1,01 ^a	-0,6±1,06	-0,90±0,90
- 6 meses	-0,32±0,92	-1,11±1,06 ^a	-0,6±1,06	-0,76±0,87
- 12 meses	-0,47±0,85	-1,29±1,10 ^a	-0,76±0,92	-0,77±0,81
- 24 meses	-0,55±0,92	-1,20±0,99 ^a	-0,62±0,89	-0,70±0,73

^a p<0,05 vs grupo de calcio y vitaminaD

^c p<0,05 vs grupo Alendronato

En región intertrocantérea, encontramos también, en el análisis de medidas repetidas que hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de la DMO de región intertrocantérea a lo largo del estudio p< .0001.

En el figura (IV.45) vemos el porcentaje de cambio de DMO en región Intertrocantérea a lo largo del estudio. Encontramos diferencias casi estadísticamente significativas p=0,0516 a los seis meses entre el grupo en tratamiento con alendronato y los tratamientos con calcitonina y etidronato. Al año hay diferencias estadísticamente significativas p=0,0001 del grupo en tratamiento con alendronato (ganancia de 1,04%) con los de tratamiento con etidronato, calcitonina y grupo de referencia (pérdidas de - 3,77%, -3,81%, y -2,32% respectivamente). A los 2 años el grupo en tratamiento con

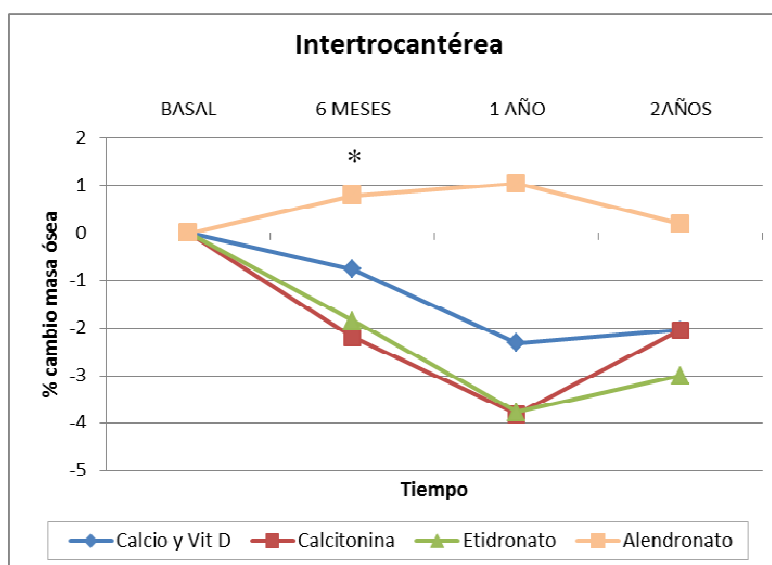
alendronato no ha perdido masa ósea respecto al basal, y el resto de los grupos inicia la recuperación.

Tabla IV.55. Porcentaje de cambio de DMO en región Intertrocantérea a lo largo del estudio, análisis intragrupo

	6 meses	P valor	1 año	P valor	2 años	P valor
Calcio y Vit D	-0,76±5,09	0.1956	-2,32±4,53	<.0001	-2.04±4,15	0.0006
Calcitonina	-2,20±6,77	0.0486	-3,81±6,73	0.0013	-2.05±6,79	0.0837
Etidronato	-1,85±4,48	0.0315	-3,77±4,85	0.0007	-3,01±4,50	0.0061
Alendronato	0,79±4,40	0.2446	1,04±4,65	0.1539	0,19±5,88	0.8650

P valor con respecto a la basal

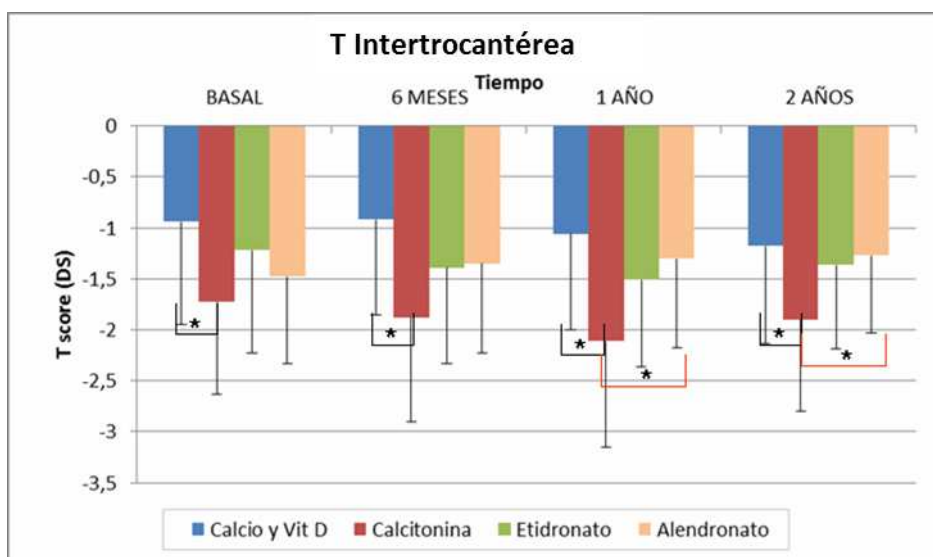
Figura IV.45. Porcentaje de cambio de DMO región intertrocantérea. Análisis intergrupos.



*p=0,0001 del grupo de alendronato con el resto de los grupos.

En el gráfico siguiente vemos la evolución de la T-score a lo largo del estudio. En el Análisis de medidas repetidas encontramos que hay diferencias ES respecto a la evolución de la T-score de región intertrocantérea a lo largo del estudio p=0.003, aunque el comportamiento es diferente según el tratamiento p=0.002. El grupo en tratamiento con alendronato mejora a lo largo del tiempo. Los grupos en tratamiento con calcitonina y etidronato empeoran el primer año, con mejoría en el segundo años. El grupo control (solo con calcio y vitamina D) disminuye la T-score a largo del estudio.

Figura IV.46 Evolución T-score en región Intertrocantérea, por tratamiento.



* $p < 0,05$

2.2.2 Bioquímica Elemental.

La tabla IV.56 muestra la evolución en los dos años del estudio de los parámetros analíticos, por grupo de tratamiento

Tabla IV.56 Evolución de parámetros analíticos por tratamiento

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
Calcio corregido (mg/dl)				
Basal	9,5±0,5	9,3±0,5	9,2±0,6	9,4±0,5
6 meses	9,7±0,4	9,6±0,5	9,7±0,6	9,7±0,4
12 meses	9,6±0,4	9,6±0,5	9,5±0,3	9,7±0,5
18 meses	9,6±0,4	9,6±0,4	9,3±0,3	9,8±0,4
24 meses	9,6±0,4	9,5±0,5	9,5±0,4	9,6±0,4
Fósforo mg/dl				
Basal	3,7± 0,6	3,6±0,6	3,6 ±0,6	3,8±0,6
6 meses	4 ±0,7	3,7±0,6	4,0 ±0,6	3,7±0,5
12 meses	3,7±0,6	3,4±0,5	3,6 ± 0,5	3,6±0,5
18 meses	3,5±0,5	3,6±0,4	3,6 ±0,6	3,6±0,6
24 meses	3,5 ±0,6	3,4±0,5	3,4 ±0,6	3,4±0,5
F. Alcalina UI/L				
Basal	168,2 ± 66,8	227,1±125,4 ^a	191,8±64,4	190,3±93,3
6 meses	159,4 ± 67	190,7±73,3	194,3±81,1	138,7±54,6
12 meses	179,9 ± 76,9	197,6±76,6 ^c	212,4±98,7	132,6±58,7
18 meses	184,3 ± 84,8	196,1±61,8 ^c	191±85	136,8±56,8
24 meses	163,2 ± 60,2	191,1±102,4	164,3±71,3	131,9±59,7
Creatinina mg/dl				
Basal	1,17±0,38	1,16± 0,32	0,97±0,29	1,07±0,36
6 meses	1,45±0,38	1,43±0,37	1,30±0,38 ^a	1,18±0,23 ^a
12 meses	1,39±0,35 ^c	1,48±0,33 ^c	1,36±0,37	1,15±0,2
18 meses	1,40±0,33	1,43±0,33	1,43±0,394	1,21±0,26
24 meses	1,45±0,37	1,41±0,35	1,41±0,42	1,29±0,3
Calciuria mg/24h				
Basal	185±121,7	208±126,6	242±130,7	166±105
6 meses	238,8±134,3	214,3±102,1	229,6±66,4	212,9±101,5
12 meses	191,8±108,2	197,1±83,8	206 ±86,08	192,1±104,1
18 meses	170,0±94,1	195,0±87,2	210,9±86,5	203,8±119,2
24 meses	164,3±87	183,7±81	190,1±73,5	155±106,9

^a P<0,05 vs grupo de referencia(calcio y vitaminaD)

^c P<0,05 vs tratamiento con Alendronato

Analizada la evolución en los 24 meses del estudio de los diferentes parámetros analíticos y comparados dos a dos en los diferentes tiempos evolutivos (6, 12, 18 y 24 meses) no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la evolución del P, Ca y calciuria ($p=0.1040$; $p=0.0515$; $p=0.3590$ respectivamente), ni entre grupos.

La creatinina incrementa a lo largo del estudio en todos los grupos ($p<0.0001$). A los seis meses el grupo de referencia presenta cifras significativamente más altas respecto a los tratamientos activos con etidronato y alendronato. Al año el grupo de alendronato presenta cifras menores que el de calcitonina y el grupo de referencia, estas desaparecen a los 18 y 24 meses.

La Fosfatasa Alcalina, que se encuentra elevada al inicio del estudio, disminuye significativamente en todos los grupos ($p=0,01$). Permanece elevada al final de estudio en todos los grupos excepto en el grupo en tratamiento con alendronato. Este presenta valores casi normales desde el año, con diferencias con el grupo de calcitonina a los 12 y 18 meses ($p<0,05$).

2.2.3 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.

- **Hormonas Calciotropas**

Tabla IV.57 Evolución de hormonas calciotropas por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
PTH (pg/ml)				
Basal	43,3 ± 36,3	43,1 ± 26,8	50,6 ± 28,2	46 ± 21,8
6 meses	36,2 ± 19,7 ^a	43,5 ± 22,3 ^a	40,03 ± 18,4 ^a	57,11 ± 27,16
12 meses	43,33 ± 25,3 ^a	47,56 ± 25,24 ^a	44 ± 21,8 ^a	59,87 ± 37,94
18 meses	45,91 ± 24,8	48,76 ± 32,7	41,27 ± 18	66,23 ± 55,6
24 meses	44,17 ± 21,2 ^a	47,82 ± 23,5 ^a	53,2 ± 21,4	68,2 ± 44,8
25-OH vitamina D (ng/ml)				
Basal	13,9 ± 12,1	18,4 ± 19,2	15,6 ± 9,2	16,7 ± 15,6
6 meses	38,3 ± 24,7	42,1 ± 33,8	33,8 ± 16,2	31,2 ± 16,8
12 meses	35,4 ± 21,3	34,8 ± 18,8	38,6 ± 20	27,1 ± 9,5
18 meses	35,6 ± 20	31,7 ± 16,5	36,3 ± 20,1	23,7 ± 9,4
24 meses	30,5 ± 16,4	35,2 ± 17,8	31,6 ± 15,3	28,4 ± 13,2

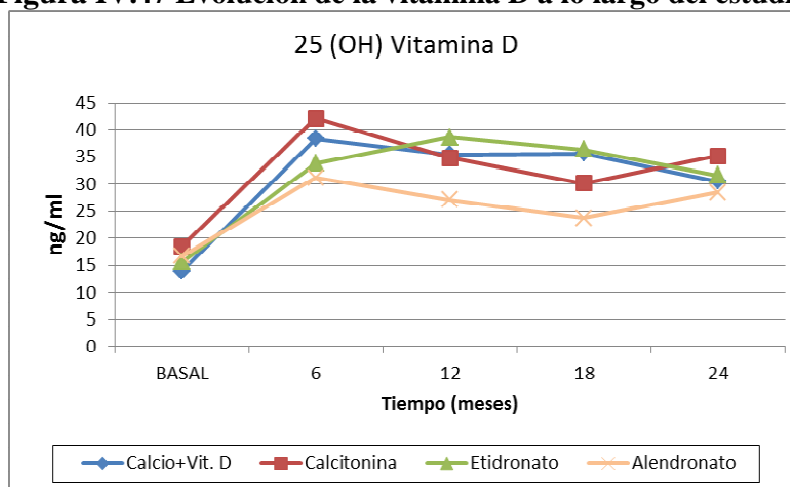
Valores normales: PTH: 13-64 pg/ml; 25-OH Vitamina D: 15-50 ng/ml

^a $P<0,05$ vs tratamiento con alendronato

Al final del estudio la PTH se eleva discretamente por encima del límite superior de la normalidad con diferencias significativas con el grupo de Calcitonina y el de referencia.

La 25-OH vitamina D se encuentra basalmente disminuida, sin diferencias significativas entre los grupos. Los valores de vitamina D se incrementan a lo largo del estudio ($p<0,0001$) en todos los grupos, encontrándose en rango de normalidad desde los 6 meses y sin diferencias significativas en las comparaciones dos a dos ($p>0,05$). El grupo de alendronato se encuentra al final del estudio discretamente por debajo de los niveles aconsejados (30 ng/ml).

Figura IV.47 Evolución de la vitamina D a lo largo del estudio.



- **Marcadores de Formación ósea:**

Tabla IV.58 Evolución de marcadores de formación ósea por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato
F Alcalina ósea (ug/l)				
Basal	9,5± 3,5 ^a	13 ± 5,3	11,5 ± 4,9	11,5 ± 3,2
6 meses	13,4 ± 6,1	14,7± 7,8	15,9 ±5,1	14,3 ±8,6
12 meses	15,5 ± 6,2	16,5 ± 7	16,3 ±6,4	11,7 ±5,8 ^a
18 meses	15,3± 6,5	17,7 ± 6,4	14,8 ±9,95	11,1 ±5,08 ^a
24 meses	14,3± 6,01	17,6 ±10	12,6 ±3,8	12,4 ±6,9 ^a
Osteocalcina (ng/ml)				
Basal	1,9± 2,3	2,5± 3,8	2,6 ± 3,5	1,5±1
6 meses	11,9 ±7,1	14,3±7,8	11,8 ± 5,4	8,2 ± 6,5
12 meses	13,7 ±10,3	15,6±10,6 ^b	11,6 ± 12,4	9,2 ±10,1
18 meses	12,9 ±9,9	11,8±6,5	11,7 ±9	8,2 ±7,4
24 meses	11,6 ±8,1 ^b	12,7±8,04 ^b	11,4 ± 9,15	6,5 ±5,5

Valores normales: Osteocalcina: 2.4-10 ng/ml; Fosfatasa Alcalina ósea: 7,5-17 ug/l

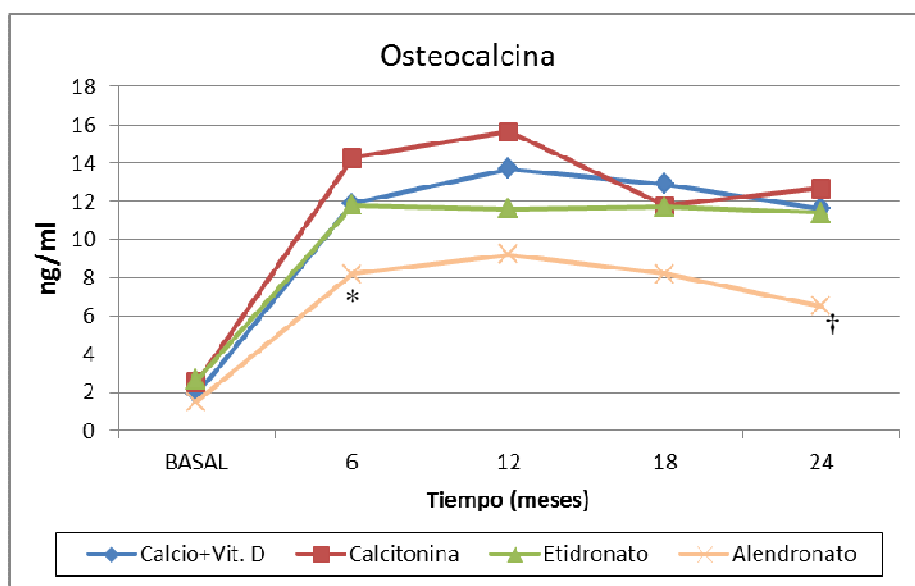
^a P<0,05 vs grupo en tratamiento con calcitonina.

^b P<0,05 vs grupo en tratamiento con alendronato.

En el análisis de medidas repetidas encontramos que la osteocalcina evoluciona significativamente en el tiempo $p<0,0001$, elevando sus valores basales que inicialmente se encuentran por debajo de la normalidad. Esta evolución es distinta según el tratamiento ($p=0,0297$). Desde los seis meses la osteocalcina se encuentra por encima del rango superior de la normalidad para los grupos de referencia y los tratamientos activos con calcitonina y etidronato. El grupo en tratamiento con alendronato se mantiene en rango de normalidad desde los seis meses, con diferencias significativas al final del estudio con el grupo de referencia y el de calcitonina (tabla 58).

La Fosfatasa alcalina ósea sufre cambios significativos en el tiempo $p=0.0002$, se produce un incremento, pero durante todo el estudio se mantiene en el rango de normalidad. A los 24 meses el grupo en tratamiento con calcitonina se encuentra levemente por encima del rango de normalidad, con diferencias significativas respecto al grupo en tratamiento con alendronato (tabla IV.58).

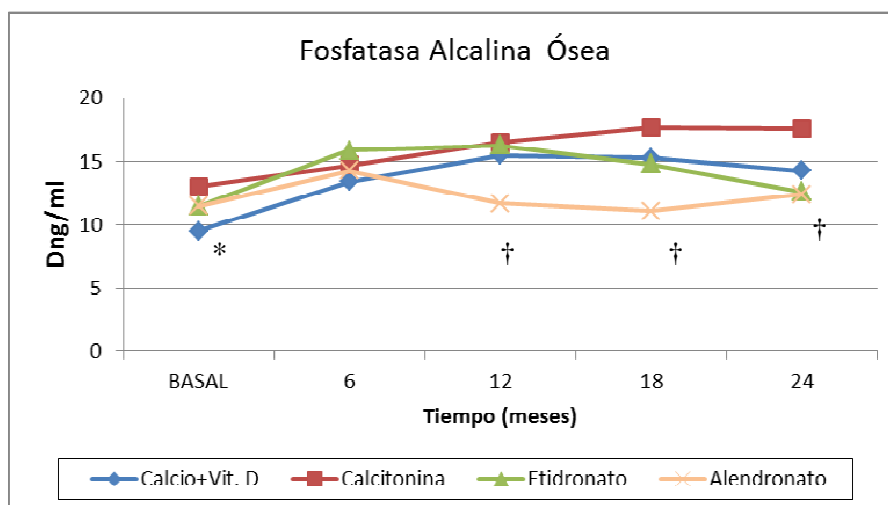
Figura IV.48. Evolución de la osteocalcina por tratamiento.



* $p<0,05$ del grupo de alendronato vs calcitonina..

† $p<0,05$ del grupo de alendronato vs calcitonina y grupo referencia

Figura IV.49. Evolución de la F. Alcalina ósea por tratamiento.



*p<0,05 del grupo de referencia vs calcitonina..

†p<0,05 del grupo de alendronato vs calcitonina.

- Marcadores de Resorción ósea:**

Tabla IV.59 Evolución de marcadores de resorción ósea por tratamiento.

	Calcio y Vitamina D	Calcitonina (Ca+vitD)	Etidronato (Ca+vitD)	Alendronato (Ca+vitD)
Desoxipiridinolina				
Basal	13,2 ± 7,1	11,1 ± 3,67	10,4 ± 5,4	10,7 ± 4,3
6 meses	10,01 ± 3,8	13,4 ± 10,2 ^a	9,4 ± 0,7	8,5 ± 3,2
12 meses	10,8 ± 8,6 ^a	10,41 ± 8,9 ^a	8,8 ± 2,6	7,2 ± 2,8
18 meses	7,4 ± 2,6	11,3 ± 14,6 ^a	9,7 ± 3,9	6,5 ± 2,5
24 meses	7,42 ± 3,1	9,76 ± 3,9	8,5 ± 3,01	6,5 ± 2,3
Piridinolina				
Basal	62,5 ± 36	60,6 ± 33,4	61,5 ± 38,9	
6 meses	45,5 ± 31,7	46,6 ± 20,2	53,6 ± 26,7	
12 meses	42,02 ± 26,1	40,6 ± 15,6	40,8 ± 24,9	
18 meses	39,2 ± 19,9	34,9 ± 14,8	36,4 ± 16,1	
24 meses	32,6 ± 12,8	37,08 ± 25,3	29,8 ± 15,6	
NTX				
Basal	79,6 ± 39,6	99,1 ± 36		88,58 ± 53,2
6 meses	62,5 ± 32,7 ^a	73,3 ± 20,7 ^a		40 ± 28,8
12 meses	58,3 ± 33,2 ^a	70,1 ± 37 ^a		34,5 ± 30,6
18 meses	50,1 ± 33,1	52,2 ± 27,6		35,07 ± 28
24 meses	54,1 ± 31,9	50,1 ± 28,1		36,7 ± 22,4

Valores normales: Desoxipiridinolina: nM-mM crea: 2,3-5,4♂ y 3-7,4♀ prem

Piridinolina: 13-26♂ y 16-37 nM/mMcreat ♀ prem

NTX: < de 50 nmolBCE/ mM creat

^a P<0,05 vs grupo en tratamiento con alendronato.

Todos los marcadores de resorción se encuentran elevados al inicio del estudio, manteniéndose por encima del rango de normalidad, con tendencia a normalizarse a partir de los 18 meses.

El grupo en tratamiento con alendronato, inicia antes el descenso de los marcadores de resorción, normalizando los valores de desoxipiridinolina a los 12 meses y los niveles de NTX a los 6 meses, con diferencias significativas con el grupo de calcitonina y el de referencia a 6 y 12 meses.

Figura IV. 50. Evolución de la piridinolina a lo largo del estudio.

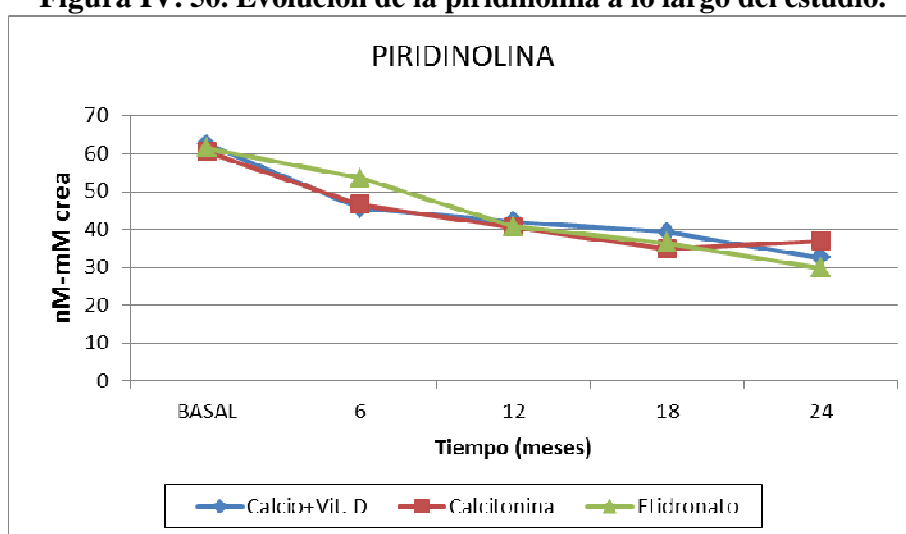
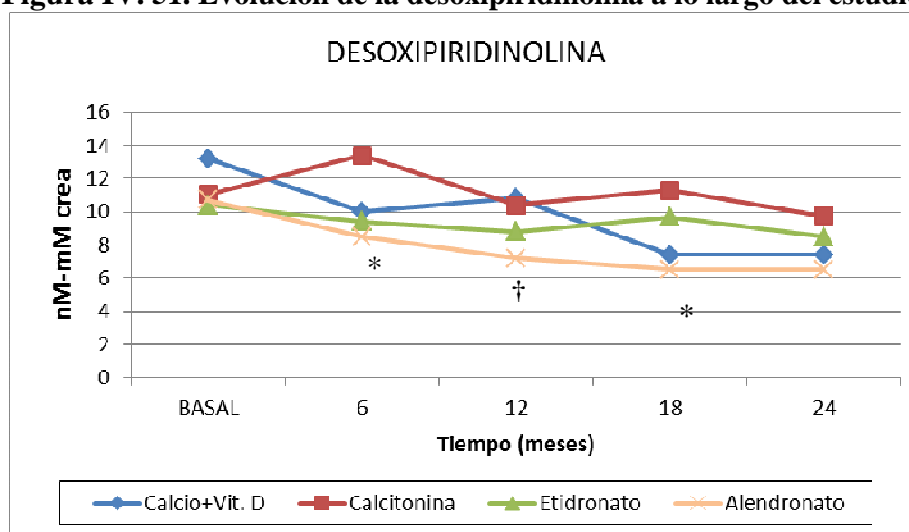


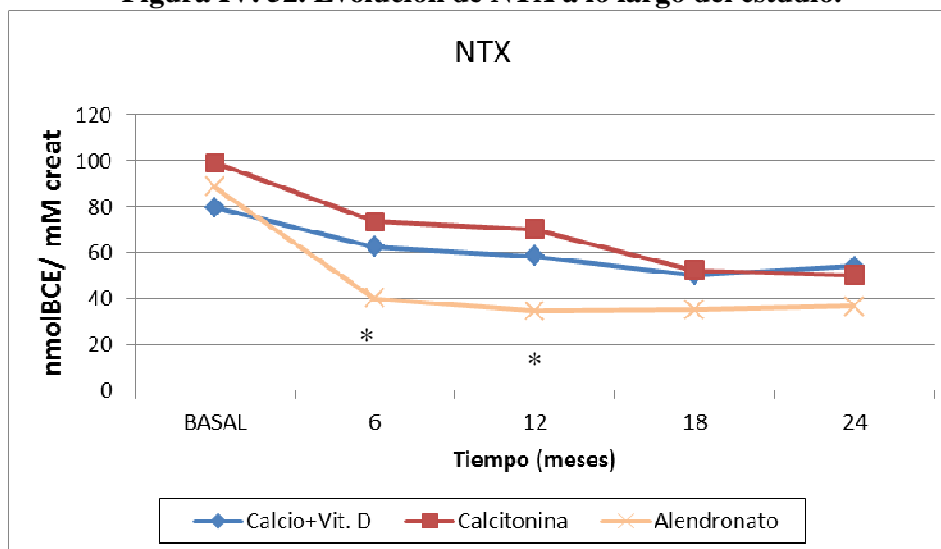
Figura IV. 51. Evolución de la desoxipiridinolina a lo largo del estudio.



*p<0,05 del grupo de alendronato vs calcitonina..

†p<0,05 del grupo de alendronato vs calcitonina y grupo de referencia.

Figura IV. 52. Evolución de NTX a lo largo del estudio.



*p<0,05 del grupo de alendronato vs calcitonina y grupo de referencia.

2.2.4 Dosis de inmunosupresores

• Prednisona.

Tabla IV.60 Dosis media de prednisona (mg/día) durante el estudio.

Dosis media de Prednisona mg/d	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
Basal					
6 meses	98,9±69,7	79,9±46,6	126,2±60,7 ^a	71,6±69,6	0,006
12 meses	15±7,7	17,1±12,6	17,4±10,1	19,7±9,5	0,08
24 meses	7,7±3,7	7,9±3	11±9,4 ^b	7,9±2,9	0,02
	5,6±3,6	5,4±3,6	5,8±4,7	6±3,2	0,91

^a P<0,05 vs grupo en tratamiento con alendronato.

^b P<0,05 vs grupo de referencia (calcio y vitaminaD)

La dosis de prednisona, al día, es alta los primeros 6 meses postrasplante, desciende progresivamente pero se mantiene por encima de los 7mg/día hasta el año.

• Ciclosporina

Tabla IV.61 Dosis media de ciclosporina durante el estudio.

Dosis media de Ciclosporina mg/d	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
Basal					
6 meses	263,6±126,1	273,2±112,9 ^a	265,1±83,1	195,±152,7	0,0199
12 meses	288,5±84	276,8±80,9	274,2±71,1	284,6±115,3	0,8609
24 meses	221,8±70,8	216,4±70,7	212,9±53,1	199,2±112,9	0,5860
	180,3±68,9	187,4±48,3	179,7±53	158,1±98,9	0,3516

^a P<0,05 vs grupo en tratamiento con Alendronato

Basalmente encontramos diferencias significativas entre el grupo de calcitonina y el grupo de alendronato, estas desaparecen a los 6 meses, año y dos años. Al igual que pasa con la prednisona las dosis son más altas los primeros seis meses.

- **Azatioprina**

Tabla IV.62 Dosis media de azatioprina durante el estudio.

Dosis media de Azatioprina mg/d	Calcio y Vitamina D	Calcitonina	Etidronato	Alendronato	P valor
Basal	122,4±62,8	127,4±56,1	126,2±47,9	102,4±74,9	0,4347
6 meses	107,1±51,8	104,8±53,5	121,4±38,8	111,3±53	0,6140
12 meses	98±63,5	98,3±59,2	102,1±59,5	106,4±65,1	0,9495
24 meses	91±69,8	99,2±60	105,75±59,3	67,9±62,9	0,2166

En la tabla superior podemos ver la dosis media/día de azatioprina, No hay diferencias significativas en las dosis de Azatioprina entre los grupos de tratamiento, ni con el grupo de referencia.

2.2.5 Episodios de rechazo

Durante el estudio el 33% de los pacientes del grupo de alendronato, 47% de los de Calcitonina, 57% en el grupo de Etidronato y 43% en el de referencia tuvieron al menos 1 episodio de rechazo, sin diferencias significativas ($p=0,1241$).

La media de episodios de rechazo fue de: $0,35\pm0,57$ para el grupo de Alendronato; $0,78\pm0,97$ para el de Calcitonina; $0,96\pm1,13$ para Etidronato y $0,65\pm0,90$ para el grupo de calcio y vitaminaD con diferencias significativas $p=0.022$ entre el grupo de Etidronato y el de Alendronato. Pero sin diferencias entre los grupos en tratamiento activo y el grupo de referencia (calcio y vitamina D)

3 COMPLICACIONES ÓSEAS

3.1 DESCRIPTIVO.

3.1.1 Fracturas vertebrales.

Al inicio del estudio 8 pacientes (3,6%) presentaban fracturas vertebrales (diagnóstico morfológico siguiendo la clasificación morfométrica de Génant (I.1.6.1.1)). Dos pacientes pertenecían al grupo de calcitonina, dos al de etidronato, dos al de alendronato y dos al grupo de referencia. En siete pacientes (87%) los acúñamientos eran leves, del 22-25% (grado 1). Sólo un paciente del grupo de calcitonina tenía un acúñamiento vertebral del 40% (grado 3). Presentaban acúñamientos, leves, en más de un nivel 4 pacientes (2 del grupo de Calcitonina, 1 del grupo de Etidronato y otro del de Alendronato). La vértebras afectadas fueron dorsales medias (T8, T9, T10) y charnela dorso-lumbar (T11-T12 y L1).

En los dos primeros años postrasplante 29 pacientes (13 %) de la muestra presentaron nuevas fracturas vertebrales. Asintomáticas en el 34% (10 pacientes). En 15 pacientes (6,7%) se encontró una fractura y en 14 (6,3%) más de una fractura.

- 10 pacientes (34,5% de pacientes con nueva fractura) se fracturaron en los primeros tres meses.
- 7 pacientes (24%) entre los 3 y los seis meses.

De los que se fracturaron el 58,6% lo hace en los primeros seis meses.

- 9 pacientes (31%) se fracturaron entre los 6 meses y el año.

La incidencia de fracturas en el primer año fue del 11,7%. El 89,6% de los pacientes se fracturaron en el primer año.

- 3 pacientes, el 10,34% de los pacientes que se fracturaron, lo hicieron en el segundo año.

En cuanto al grado de fracturas incidentes encontramos que 7 pacientes (31%) presentaban fracturas de grado 1, 16 (55,2%) de grado 2 y 6 pacientes (20,7%) de grado 3.

De los 29 pacientes, que se fracturaron en los dos primeros años postrasplante, 9 (31%) sufrieron nuevas fracturas en estos 24 meses. Dos pertenecían al grupo de referencia, cuatro al de calcitonina, dos al de alendronato, y uno al de etidronato.

- **Pacientes con fractura pretrasplante, evolución postrasplante.**

Dos de los 8 pacientes con fractura pretrasplante 2 (25%) sufrieron fracturas postrasplante en los 24 meses del estudio. Uno pertenecía al grupo de referencia y otro al de Etidronato.

- **Fracturas vertebrales por grupo de tratamiento:**

En la tabla (IV. 63) podemos ver los pacientes que han sufrido fracturas a lo largo del estudio, por periodos y por tratamiento. El 13,1% de los pacientes sufren nuevas fracturas durante el estudio con una incidencia del 11,7% en el primer año.

La tasa de pacientes que se fractura, durante los 24 meses del estudio, para los grupos de tratamiento activo es del 6,7% para el grupo en tratamiento con alendronato, 9% para el tratamiento con etidronato y del 16,7% para el de calcitonina. El 15,7% de los pacientes del grupo de referencia se fracturan durante el estudio. No hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes con nuevas fracturas vertebrales entre los grupos ($p>0,05$).

Como ya vimos, el 90% de los pacientes que se fracturan lo hacen en el primer año postrasplante (el 58,6% en los primeros seis meses). Las fracturas en el grupo en tratamiento con alendronato se producen, en el 100% de los pacientes, en los primeros 3 meses tabla (tabla. IV. 64).

Tabla IV.63. Pacientes con nuevas fracturas vertebrales por tratamiento

Nº Pacientes	Pacientes con nuevas fracturas durante el estudio					
	3 m	3-6 m	6m-12m	12m-24m	En los dos primeros años posTx	Incidencia Fx 1 ^{er} año Pstx
Muestra (n= 222)	10 (4,5%)	7 (3,2%)	9 (4,1%)	3 (1,3%)	29 (13,1%)	26 (11,7%)
Calcio y vitamina D (n=102)	6 (5,9%)	4 (3,9%)	4 (3,9%)	2 (2%)	16 (15,7%)	14 (13,7%)
Calcitonina (n=42)	1 (2,4%)	2(4,8%)	4(9,5%)	0	7(16,7%)	7 (16%)
Etidronato (n=33)	0	1 (3%)	1(3%)	1 (3%)	3 (9%)	2 (6%)
Alendronato (n=45)	3 (6,7%)	0	0	0	3 (6,7%)	3 (6,7%)

Tabla IV.64. Tasa de pacientes con fractura, por grupo de tratamiento, en los diferentes periodos del estudio.

Nº Pacientes con Fx incidentes	Primeros 6 meses posTx	6-12 m posTx	12m-24m posTx
Muestra (n= 29)	17(59,%)	9(31%)	3 (10,%)
Calcio y vitamina D (n=16)	10 (62,5%)	4 (25%)	2 (12,5%)
Calcitonina (n=7)	3 (43%)	4 (57%)	0
Etidronato (n=3)	1 (33%)	1 (33%)	1(33%)
Alendronato (n=3)	3 (100%)	0	

3.1.2 Fracturas no vertebrales

No se produjeron fracturas a otros niveles en los dos primeros años postrasplante que duró el estudio.

3.1.3 Necrosis avascular de cadera:

De los 222 pacientes, 6 pacientes (2,7%) presentaron necrosis avascular de cadera, en los dos primeros años postrasplante (entre el 9 y 19 mes postrasplante). Todos presentaron necrosis avascular de ambas caderas. 5 precisaron tratamiento quirúrgico (prótesis de cadera), por mala evolución con tratamiento conservador.

Dos de los pacientes con necrosis avascular pertenecían al grupo de alendronato, dos al de calcitonina y dos al de referencia. Uno de los pacientes del grupo de tratamiento con alendronato no precisó prótesis por buena evolución. El otro paciente con necrosis avascular del grupo de alendronato, tenía una fractura vertebral pretrasplante y no presentó nuevas fracturas postrasplante. Un paciente del grupo de calcitonina, que no tenía fracturas prevalentes, presentó fracturas vertebrales postrasplante múltiples.

3.2 CURVAS DE SUPERVIVENCIA LIBRES DE FRACTURA.

- Supervivencia libre de fractura vertebral en los dos primeros años del trasplante cardiaco.

La supervivencia libre de fractura a los dos años del trasplante es del 86,94%. En el gráfico inferior podemos ver la curva de supervivencia a lo largo del estudio.

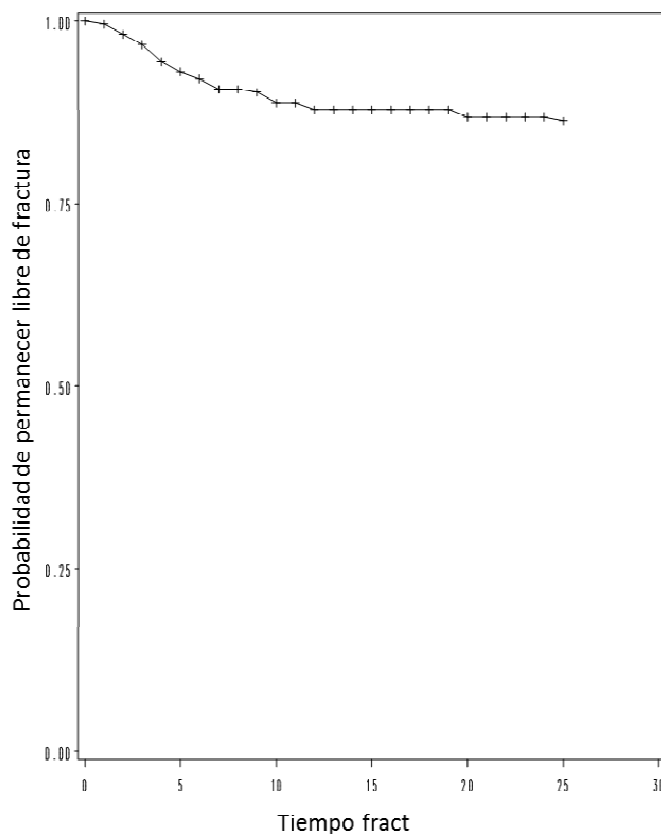
Tabla IV.65 Porcentaje de supervivencia en la muestra de pacientes

N pacientes	Fx	No Fx	% Supervivencia
222	29	193	86.94

Tabla IV.66 Evolución de la Supervivencia libre de fractura

	Tiempo (meses)				
	basal	6	12	18	24
N pacientes	222	196	184	177	166
Fx	---	17	9	0	3
Perdidos	---	7	5	7	8
Supervivencia libre de Fx (%)	100	92.1	87.9	87.9	86.9

Figura IV. 53: Curva de Supervivencia



- Supervivencia libre de fractura dependiente del tratamiento

Tabla IV.67 Porcentaje de Supervivencia dependiendo del tratamiento a lo largo del estudio

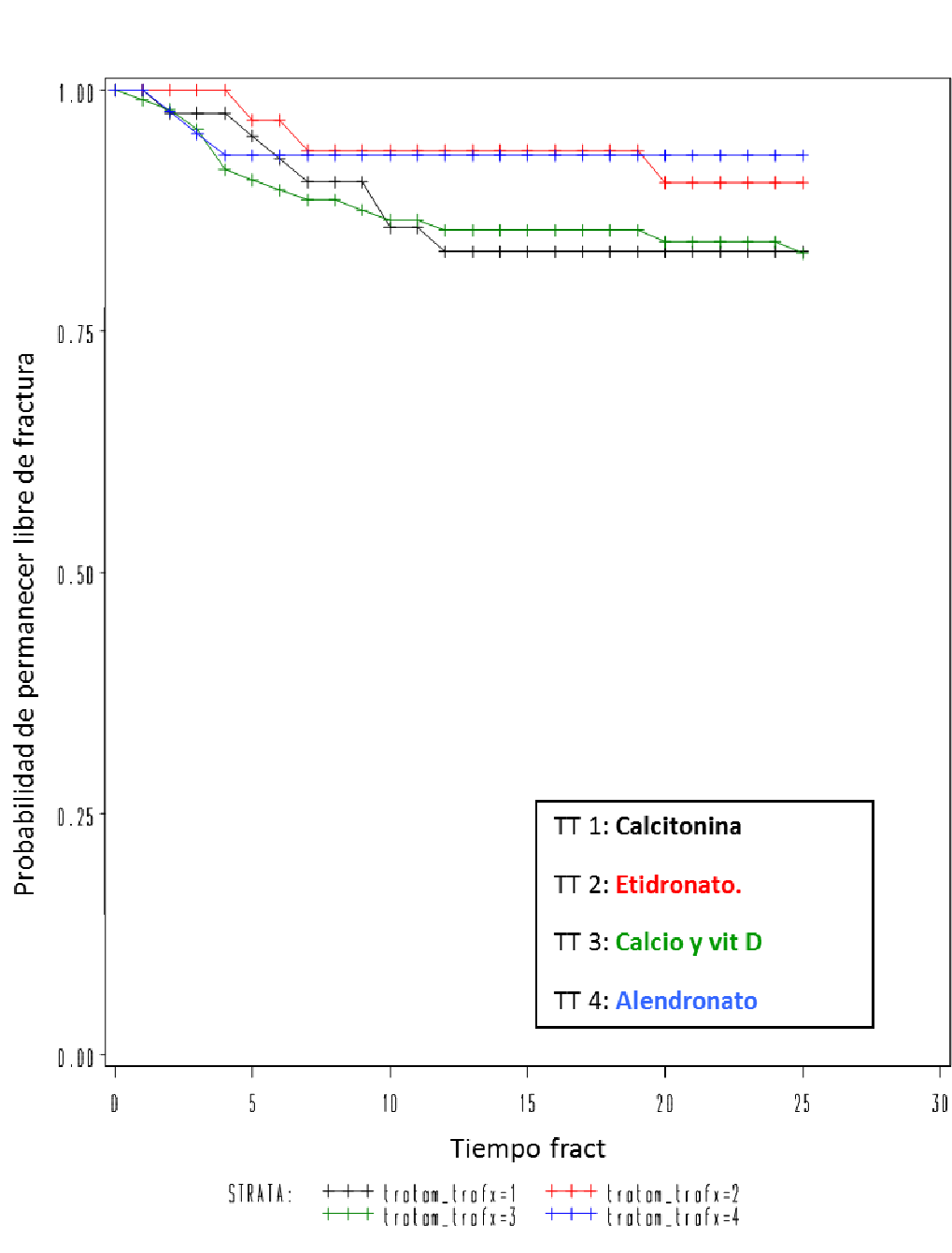
	N pacientes	Fx	No Fx	% Supervivencia
Control	102	16	86	84.3
Calcitonina	42	7	35	83.3
Etidronato	33	3	30	90.9
Alendronato	45	3	42	93.3
Total	222	29	192	86.9

En la tabla inferior podemos ver la distribución de fracturas acorde a tratamiento a lo largo de los 24 meses. El gráfico IV.54 muestra la curva de supervivencia acorde a tratamiento. Aunque la supervivencia es mayor para los grupos de tratamiento con bifosfonatos y sobre todo con Alendronato, no existen diferencias estadísticas significativas entre los grupos.

Tabla IV.68 Evolución de la Supervivencia libre de fractura a 2 años según tratamiento.

Tratamiento		Tiempo (meses)				
		basal	0-6	6-12	12-18	18-24
Control	N pacientes	102	87	80	76	69
	Fx	---	10	4	0	2
	Perdidos	---	5	3	4	5
	Supervivencia libre de Fx (%)	100	89.7	85.4	85.4	84.3
Calcitonina	N pacientes	42	39	34	33	32
	Fx	---	3	4	0	0
	Perdidos	---	0	1	1	1
	Supervivencia libre de Fx (%)	100	92.9	83.3	83.3	83.3
Etidronato	N pacientes	33	31	30	29	26
	Fx	---	1	1	0	1
	Perdidos	---	1	0	1	2
	Supervivencia libre de Fx (%)	100	96.9	93.7	93.7	90.4
Alendronato	N pacientes	45	41	41	40	36
	Fx	---	3	0	0	0
	Perdidos	---	1	0	1	4
	Supervivencia libre de Fx (%)	100	93.2	93.2	93.2	93.2

Figura IV. 54 Supervivencia libre de fractura dependiente del tratamiento



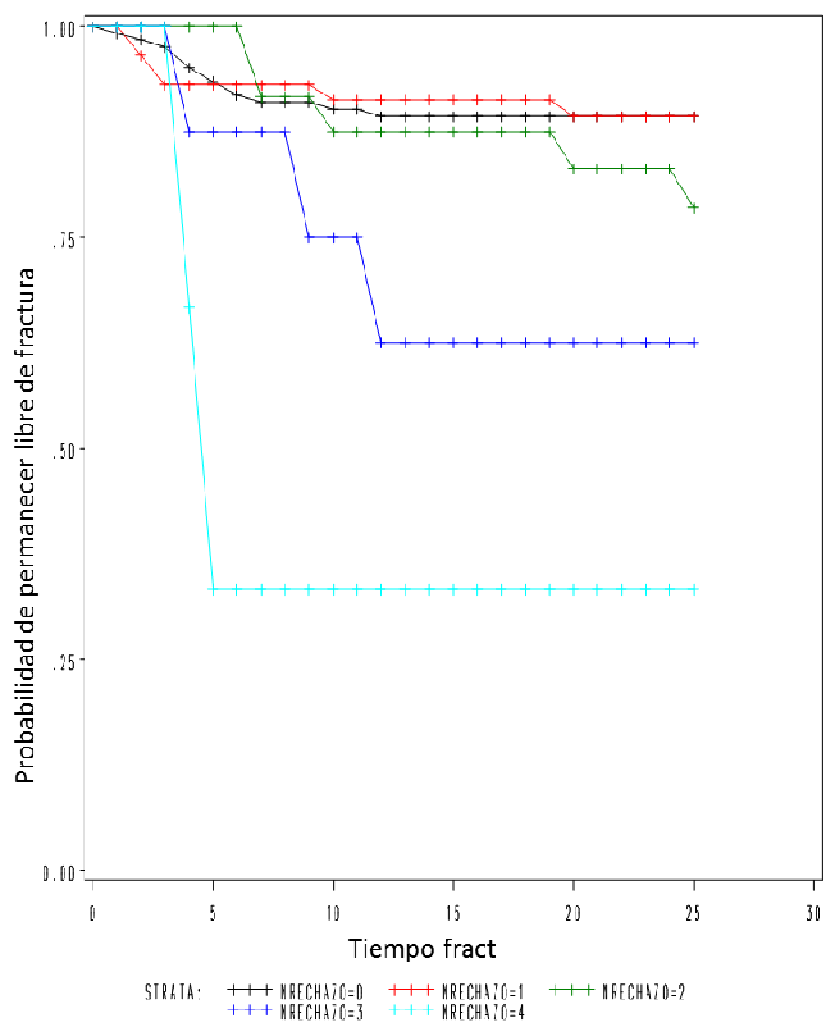
Log-Rank p = 0.3614

- Supervivencia libre de fractura dependiente del los rechazos

Tabla IV.69 Porcentaje de Supervivencia dependiendo del número de rechazos

Nº rechazos	N	Fx	No Fx	% Supervivencia
0	126	13	112	89.60
1	60	6	53	89.83
2	26	5	21	80.77
3	8	3	5	62.50
4	3	2	1	33.33
Total	222	29	192	86.88

Figura IV. 54 Supervivencia libre de fractura dependiente del tratamiento



Log-Rank p =0.0020

La supervivencia libre de fractura disminuye en relación inversa al nº de rechazos, con diferencias significativas $p=0.0020$, los pacientes con 4 rechazos tienen una

supervivencia del 33%, los pacientes con 1 rechazo tienen riesgo similar a los que no han tenido ningún rechazo (tabla IV. 69).

3.3 ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON FRACTURAS VERTEBRALES.

3.3.1 Características generales.

Los pacientes con fracturas vertebrales, en los dos años postrasplante inmediato, presentan mayor edad y mayor tiempo de evolución de la cardiopatía pretrasplante. No encontramos diferencias significativas en el peso, talla e IMC comparando los pacientes con y sin fracturas vertebrales. Tampoco encontramos relación con el tiempo de evolución de la menopausia en las mujeres con y sin fractura vertebral

Tabla IV.70 Comparación de los pacientes con/sin Fx en 24 meses, características generales I.

CARACTERÍSTICAS GENERALES				
VARIABLES	Fx	N	MEDIA±DE	P valor
Edad	SI	29	57.41±4.73	0.001
	NO	193	51.66±10.34	
Tiempo de evolución de la cardiopatía	SI	29	90.93±65.07	0.0012
	NO	193	53.39±56.37	
Peso	SI	29	71.17±11.83	0.190
	NO	192	68.17±11.37	
Talla	SI	29	1.69±0.07	0.226
	NO	192	1.67±0.07	
IMC	SI	29	24.64±2.71	0.496
	NO	192	24.2±3.33	
Gasto cardíaco pretrasplante	SI	29	4.43±0.95	0.043
	NO	193	3.99±1.08	
Tiempo de menopausia	SI	2	138.5±9.19	0.340
	NO	30	80.33±83.55	

Teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad cardíaca encontramos que los pacientes con evolución mayor de 5 años presentan una incidencia de fracturas significativamente mayor (tabla IV.71).

Tabla IV.71 Comparación de los pacientes con/sin Fx en 24 meses, características generales II.

CARACTERÍSTICAS GENERALES						
		FRACTURAS				
	CATEGORIAS	SI	N	NO	N	P valor
Tiempo de evolución cardiopatía	0-12 meses	3.57%	2	96.43%	54	0.0025
	13-60 meses	10.23%	9	89.77%	79	
	> 60 meses	23.08%	18	76.92%	60	
Sexo	VARÓN	14.21%	27	85.79%	163	0.27
	HEMBRA	6.25%	2	93.75%	30	
Actividad pretrasplante	ACTIVO	14.53%	17	85.47%	100	0.49
	PASIVO	11.43%	12	88.57%	93	
Clase Funcional	3 NYHA	11.35%	16	88.65%	125	0.317
	4 NYHA	16.05%	13	83.95%	68	
Fracturas Pretrasplante	SI	25%	2	75%	6	0.1039
	NO	12.1%	26	87.8%	188	
Cardiopatía Pretrasplante	Isquémica	13,45%	16	86,55%	103	0.6721
	Dilatada	11,11%	9	88,89%	72	
	Otras	18,18%	4	81,82%	18	

Al analizar los pacientes que se fracturaron en los primeros seis meses, 17 pacientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las mismas variables que en los que se fracturaron en el periodo completo de 24 meses. En los pacientes que se fracturaron en los primeros seis meses, la incidencia de fractura es mayor en aquellos que tenían fracturas prevalentes (tabla IV. 72).

Tabla IV.72 Comparación de los pacientes con/sin Fx en 6 meses, características generales I.

	FRACTURAS	N	MEDIA ±D.E.	P valor
Edad (años)	SI	17	58.79 ± 4.29	<0001
	NO	205	51.818 ± 10.15	
Tiempo evolución de la cardiopatía (meses)	SI	17	103,42 ± 64.19	0.0004
	NO	205	54.07 ± 56.63	

Tabla IV.73 Comparación de los pacientes con/sin Fx en 6 meses, características generales II.

CARACTERÍSTICAS GENERALES						
		FRACTURAS				
	CATEGORIAS	SI	N	NO	N	P valor
Tiempo de evolución cardiopatía	0-12 meses	0%	0	100%	56	0.0023
	13-60 meses	5.7%	5	94.3%	83	
	> 60 meses	15.4%	12	84.6%	66	
Fracturas pretx	Si	25 %	2	75%	6	0.0436
	No	7%	15	93%	199	

3.3.2 Densidad Mineral Ósea

Al analizar la DMO de los pacientes que se fracturan en los 24 meses del estudio encontramos diferencias significativas, con menor densidad mineral ósea y T-score mas baja en los pacientes con fractura (tabla IV.74a). No encontramos diferencias en el resto de variables recogidas en la tabla IV. 74b, ni en la Z-score a ningun nivel.

Tabla IV. 74.a. DMO, comparación de los pacientes con/sin Fx en 24 meses.

	FRACTURAS	MEDIA±SD	P valor
DMO (g/cm ²) columna lumbar	SI	0.863±0.92	0.033
	NO	0.928± 0.14	
T-score columna lumbar	SI	-2.01±1.01	0.018
	NO	-1.36±1.28	

Tabla IV. 74.b. DMO, comparación de los pacientes con/sin Fx en 24 meses.

	FRACTURAS	MEDIA±SD	P valor
DMO(g/cm ²) cuello femoral	SI	0.751±0.12	0.372
	NO	0.774±0.11	
T-score cuello femoral	SI	-1.99±1.14	0.195
	NO	-1.69±0.02	
DMO (g/cm ²) trocánter	SI	0.647±0.109	0.254
	NO	0.674±0.108	
T-score trocánter	SI	-1.27±1.00	0.187
	NO	-0.99±0.95	
DMO (g/cm ²) intertrocantérea	SI	0.996±0.143	0.298
	NO	1.031±0.157	
T-score intertrocantérea	SI	-1.47±0.02	0.280
	NO	-1.23±1.00	
DMO (g/cm ²) fémur total	SI	0.851±0.12	0.265
	NO	0.882±0.12	
T-score fémur total	SI	-1.57±0.97	0.170
	NO	-1.29±0.95	

En el subanálisis de los 17 pacientes con fracturas en los primeros 6 meses postrasplante, encontramos diferencias estadísticamente significativas y con la misma tendencia que en los fracturados en los dos primeros años postrasplante, existiendo diferencias significativas, también, para la Z-score en columna lumbar, siendo menor en los fracturados (tabla IV.75).

Tabla IV. 75 DMO, comparación de los pacientes con/sin Fx en los 6 primeros meses.

	FRACTURAS	MEDIA±SD	P valor
DMO (g/cm ²) columna lumbar	SI	0.833±0.09	0.0009
	NO	0.928±0.142	
T-score columna lumbar	SI	-2.28±0.80	0.0004
	NO	-1.37±1.27	
Z-score columna lumbar	SI	-1,58±0.91	0.0194
	NO	-0,80±1.30	

Analizando el porcentaje de cambio de DMO en los primeros seis meses postrasplante encontramos que hay diferencias significativas con mayor porcentaje de pérdida a nivel de trocánter, región intertrocantérea, y fémur total para los pacientes que se han fracturado en los dos primeros años del estudio.

Al año no encontramos diferencias en el porcentaje de pérdida en los diferentes niveles entre los pacientes con y sin fractura (tabla IV.76).

Tabla IV. 76 Porcentaje de cambio de DMO a los 6 y 12 meses, comparación de los pacientes con/sin Fx en los 24 meses del estudio

PORCENTAJE DE PERDIDA/GANANCIA DE DMO					
		6 MESES		12 MESES	
	Fx	MEDIA±SD	Pvalor	MEDIA±SD	Pvalor
DMO (g/cm ²) columna lumbar	SI	-0.51±6.80	0.046	-2.08±7.35	0.376
	NO	-3.20±5.67		-3.33±5.68	
DMO(g/cm ²) cuello femoral	SI	-4.89±7.85	0.412	-6.46±8.02	0.214
	NO	-3.45±5.60		-4.29±7.21	
DMO (g/cm ²) trocánter	SI	-6.70±5.44	0.038	-5.50±5.31	0.978
	NO	-4.10±5.46		-5.54±5.77	
DMO (g/cm ²) intertrocantérea	SI	-3.12±5.85	0.035	-2.68±6.48	0.580
	NO	-0.58±5.18		-1.96±5.33	
DMO (g/cm ²) fémur total	SI	-4.35±5.90	0.02	-4.53±4.95	0.276
	NO	-1.85±4.52		-3.20±5.01	

3.3.3 Bioquímica elemental y marcadores de remodelado óseo

No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con y sin fractura en los dos primeros años postrasplante en los marcadores de formación y resorción. En los parámetros analíticos básicos encontramos Fosfatasa Alcalina significativamente mayor en los pacientes con fractura vertebral (tabla IV.77; IV 78).

Tabla IV. 77 .Parametros analiticos elementales, comparación de los pacientes con/sin Fx durante el estudio.

	FRACTURAS	MEDIA±SD	P valor
Fosfatasa Alcalina	SI	257±140.09	0.0001
	NO	180.3±76.28	
Calcio	SI	9.45±0.61	0.912
	NO	9.46±0.59	
Fósforo	SI	3.7±0.67	0.974
	NO	3.69±0.61	
Calciuria	SI	187.81±89.90	0.830
	NO	193.5±125.7	
Creatinina	SI	1.20±0.36	0.194
	NO	1.10±0.35	

Tabla IV. 78 . Hormonas calciotropas, marcadores de resorción y de formación. Comparación de los pacientes con/sin Fx durante el estudio.

	FRACTURAS	MEDIA±SD	P valor
25-OH Vitamina D	SI	15.90±8.85	0.968
	NO	15.74±18.05	
PTH	SI	52.84±51.74	0.478
	NO	44.93±27.20	
Osteocalcina	SI	1.64±1.97	0.423
	NO	2.12±2.81	
Fosfatasa Alcalina ósea	SI	12.08±6.2	0.296
	NO	10.87±3.85	
NTX	SI	94.07±20.36	0.719
	NO	85.49±46.95	
D-pyr	SI	12.17±5.29	0.637
	NO	11.22±5.33	
Piridinolina	SI	70.39±41.73	0.464
	NO	61.84±44.13	

Analizando el porcentaje de cambio de las hormonas calciotropas y de los marcadores de formación y resorción ósea en los seis primeros meses y al año postrasplante, no encontramos diferencias significativas en los pacientes con y sin fracturas (tabla IV.79).

Tabla IV. 79 Porcentaje de cambio de hormonas calciotropas, marcadores de formación y resorción ósea. Comparación de los pacientes con/sin Fx en 24m.

		6 MESES		12 MESES	
	Fx	MEDIA±SD	P	MEDIA±SD	P
% cambio PTH	SI	33.95±75.66	0.337	35.92±94.94	0.983
	NO	15.42±82.04		35.38±119.10	
% cambio Osteocalcina	SI	1433±1578.8	0.170	1469±1699.3	0.154
	NO	891.58±984.79		1025.2±1248.5	
% cambio Fosfatasa alcalina	SI	-11.7±39.84	0.208	2.41±67.63	0.733
	NO	0.59±44.38		6.33±50.02	
% cambio Fosfatasa alcalina ósea	SI	91.26±135.48	0.218	58.29±93.26	0.645
	NO	39.67±76.50		47.37±82.26	
% cambio 25-OH Vitamina D	SI	225.71±234.83	0.631	163.99±225.27	0.285
	NO	288.71±533.39		289.73±529	
% cambio D-pyr	SI	-12.47±35.17	0.611	-25.13±34.17	0.503
	NO	-2.73±52.33		-8.73±67.22	
% cambio Piridinolina	SI	-24.22±41.70	0.179	-29.12±47.17	0.496
	NO	-6.12±73.09		-14.47±74.51	
% cambio NTX	SI	-38.27±24.34	0.676	-25.66±53.11	0.965
	NO	-27.26±51.40		-24.08±58.89	

3.3.4 Fármacos Inmunosupresores

No encontramos diferencias significativas en las dosis basales de fármacos inmunosupresores, analizados, que habían recibido los pacientes al inicio del estudio.

Tabla IV. 80 Dosis basales de fármacos Inmunosupresores, en pacientes con/sin fractura.

Fármacos Inmunosupresores (basales)			
	FRACTURAS	MEDIA±DE	P valor
Prednisona Acumulada (mg)	SI	2729.9±1878.2	0.800
	NO	2643.8±1484.6	
Dosis de Prednisona/día.	SI	80.20±53.80	0.233
	NO	98.20±66.46	
Ciclosporina Acumulada(mg)	SI	10816±12043	0.728
	NO	9966.3±10097	
Ciclosporina/día	SI	268.05±137.31	0.565
	NO	250.75±125.46	
Azatioprina Acumulado (mg)	SI	4170.4±4213.5	0.885
	NO	4328±4120.7	
Azatioprina /día	SI	118.85±62.79	0.895
	NO	120.98±61.31	
Niveles de Ciclosporina (ng/ml)	SI	212.47±110.79	0.825
	NO	219.65±125.21	

Dado que el 58,6% de los pacientes que se fracturaron lo hicieron en los primeros seis meses postrasplante, se analizó la influencia de las dosis de fármacos inmunosupresores en los primeros seis meses de trasplante. No se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con y sin fracturas, aunque la dosis acumulada de prednisona es mayor para los pacientes con fractura (tabla IV.81).

Tabla IV. 81 Dosis de fármacos inmunosupresores los primeros 6 meses.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES (primeros 6 meses)			
Prednisona Acumulada (mg)	SI	7804.2±2831	0.0788
	NO	5695.6±1476	
Dosis de Prednisona/día mg/día)	SI	19,53±15,56	0.2534
	NO	16,59±6,36	
Ciclosporina Acumulada(mg)	SI	65753±22356	0.4465
	NO	61647±23368	
Ciclosporina/día (mg/día)	SI	285,18±63,64	0.9995
	NO	285,19±85,88	
Azatioprina Acumulado (mg)	SI	22397±12653	0.4005
	NO	25062±11857	
Azatioprina /día (mg/día)	SI	95,008±48,35	0.1253
	NO	113,71±45,53	
Niveles de Ciclosporina (ng/ml)	SI	306,84±89,44	0.1189
	NO	271,49±85,54	

Se encontraron diferencias significativas ($p=0,038$) en la media de rechazos, siendo más alta en los pacientes con fractura. $1,14\pm1,30$ en el grupo fracturado vs $0,59\pm0,82$ en el grupo no fracturado.

3.4 PREDICTORES DE FRACTURAS VERTEBRALES.

Se realizó análisis univariante para valorar la influencia de las diferentes variables estudiadas en la incidencia de fracturas en los 2 primeros años postrasplante, no ajustado por tratamiento. Tabla IV.82. (sólo se reflejan los variables predictoras de fractura vertebral)

Encontramos que por cada 5 años que incrementa la edad, el riesgo de fractura se incrementa en un 47%, Por cada año de evolución de la enfermedad cardíaca el riesgo incrementa un 9%.

En relación a los parámetros densitométricos por cada $0,1\text{gr}/\text{cm}^2$ de incremento, de masa ósea en columna lumbar el riesgo de sufrir fractura disminuye un 26%. Por cada desviación estandar que incrementa la T-score en columna lumbar el riesgo de fractura disminuye un 33%.

Por cada 3% que incrementa la DMO en fémur total el riesgo de sufrir fractura disminuye un 25%. La misma tendencia presenta el incremento del 3% en la DMO, los primeros seis meses, en trocánter e intertrocánterea con disminución del riesgo de fractura del 18% y 25% respectivamente.

No encontramos relación con los niveles de las hormonas calciotropas, los marcadores de formación y de resorción basales y el riesgo de fractura.

Encontramos relación en los primeros 6 meses entre el riesgo de fx y el incremento de los marcadores de formación. Incrementos del 3% en la fosfatasa alcalina ósea, incrementan el riesgo de fractura un 1,5%, e incrementos del 3% de la osteocalcina aumentan el riesgo de fractura un 1%. También encontramos que por cada 38 unidades que incremente la F alcalina basal, el riesgo de fractura incrementa un 36%.

No se ha encontrado ninguna relación con porcentajes de cambios del resto marcadores, resorción y hormonas calciotrópas, en estos primeros seis meses postrasplante y el riesgo de fracturas.

Respecto a los fármacos inmunosupresores sólo encontramos incremento del riesgo de fractura del 2,5% por cada 100 mg que aumente la dosis de corticoides acumulados en los primeros seis meses.

Encontramos, también, que por cada episodio de rechazo el riesgo de fractura incrementa incrementa en un 61%.

Tabla IV. 82 Predictores de fractura vertebral no ajustada por tratamiento.**Análisis de variables basales y a 6 meses de trasplante.**

	(Hazard Ratio)	95% IC	P valor
Edad (incremento en 5 años)	1.473	1.123-1.932	0.0051
T evolución de la enfermedad (1 año)	1.092	1.035-1.153	0.0014
DMO columna lumbar (incremento en 0,1 gr/cm ²)	0.740	0.549-0.998	0.0486
T-score columna Lumbar (1 DE)	0.671	0.484-0.930	0.0167
% cambio de DMO columna lumbar, 6 meses (por cada 3%)	1.221	1.015-1.469	0.0337
% cambio de DMO fémur total, 6 meses (por cada 3%)	0.755	0.603-0.945	0.0141
% cambio de DMO trocánter, 6 meses (por cada 3%)	0.814	0.675-0.983	0.0324
% cambio de DMO intertrocánter, 6 meses (por cada 3%)	0.752	0.589-0.960	0.0222
F Alcalina UI/L (por cada 38 unidades)	1.365	1.191-1.564	<0001
F Alcalina ósea % de cambio en 6 meses. (por cada 3%)	1.015	1.000-1.029	0.0462
Osteocalcina % de cambio en 6 meses. (por cada 3%)	1.001	1.000-1.002	0.0414
Dosis acumulada a los 6 meses de prednisona en mg (por cada 100 mg)	1.025	1.009-1.041	0.0023
Nº Rechazos	1.619	1.178-2.225	0.0030

En el análisis multivariante (tabla IV.83. y IV 84.) realizado para valorar factores predictores de riesgo de fractura, en los dos primeros años postrasplante, ajustado por tratamiento encontramos:

La asociación entre edad y el riesgo de fractura, ajustada por tratamiento es significativa, con un aumento del riesgo del 44% por cada 5 años que incrementa la edad. Por cada año de evolución de la enfermedad cardíaca el riesgo incrementa un 10%.

Las fracturas pretrasplante (prevalentes) no incrementan el riesgo de fractura.

En relación a los parámetros densitométricos, ajustado por tratamiento, por cada $0,1\text{gr}/\text{cm}^2$ de incremento de masa ósea en columna lumbar el riesgo de sufrir fractura disminuye un 35%. Por cada desviación estándar que incrementa la T-score en columna lumbar el riesgo de fractura disminuye un 41%.

. Encontramos también que el incremento de masa ósea a nivel de fémur total, trocánter y región trocantérea, los seis primeros después del trasplante, es un factor protector de fractura con una disminución de riesgo del 25%, 21% y 23% respectivamente.

En cuanto a los parámetros analíticos, hormonas calciotropas y marcadores óseos, al igual que en el estudio anterior, solo encontramos relación con los niveles de fosfatasa alcalina, por cada 38 unidades que incrementa su valor el riesgo de fractura incrementa un 36%.

Volvemos a encontrar un incremento del riesgo de fractura leve del 1,7% para incrementos del 3% en la fosfatasa alcalina ósea en los primeros seis meses, y desaparece el leve riesgo existente en el análisis anterior para incrementos del 3% de la osteocalcina en los primeros seis meses.

Respecto a los fármacos inmunosupresores, tras ajustar por tratamiento, encontramos incremento del riesgo de fractura del 2,6% por cada 100 mg que aumente la dosis de corticoides acumulados en los primeros seis meses y un incremento del 24% del riesgo de fractura por cada incremento de 5 mg de prednisona/día en los 6 primeros meses de trasplante.

Encontramos, también tras ajustar por tratamiento, que el rechazo incrementa el riesgo de fractura en un 62%.

Tabla IV. 83. Predictores de fractura vertebral ajustadas por tratamiento.**Análisis de variables basales y a 6 meses de trasplante.**

Variable	Riesgo relativo (Hazard Ratio)	95% IC	P valor
Edad (incremento en 5 años)	1.445	1.105-1.888	0.0071
T evolución enfermedad (1 año)	1.102	1.043-1.164	0.0006
Gasto Cardíaco	1.361	0,983-1.883	0.0631
DMO columna lumbar (incremento en 0,1 gr/cm²)	0.652	0.465-0.915	0.0132
T-score columna Lumbar (1 DE)	0.587	0.400-0.862	0.0066
Z-score columna Lumbar (1 DE)	0.660	0.461-0.946	0.0235
% cambio en 6 meses de BMD L (por cada 3%)	1.295	1.070-1.569	0.0081
% cambio en 6 meses de BMD FT (increm 3%)	0.754	0.592-0.960	0.0222
% cambio en 6 meses de BMD Troc (increm 3%)	0.794	0.647-0,974	0.0270
% cambio en 6 m de BMD Intertroc. (por cada 3%)	0.772	0.603-0.989	0.0404
F Alcalina UI/L (por 38 uni)	1.367	1.188-1.573	<0001
F Alcalina ósea % de cambio en 6 meses. (por cada 3%)	1.017	1.001-1.011	0.0270
Acumulada a los 6 meses de prednisona mg (por cada 100 mg)	1.026	1.008-1.043	0.0032
Dosis diaria de prednisona a 6 m. mg (por 5 mg)	1.241	1.090-1.413	0.0011
Nº Rechazos	1.625	1.162-2.271	0.0045

En la tabla IV. 83 se recojen las variables, analizadas, sin valor predictor para fracturas vertebrales en nuestra población de pacientes trasplantados.

Tabla IV. 84. Variables no predictores de fractura vertebrales, ajustadas por tratamamiento. Analisis de variables basales y a 6 meses de trasplante.

Variable	Riesgo relativo (Hazard Ratio)	95% IC	P valor
Sexo	0.428	0.102-1.808	0.2486
Talla (cm)	31.060	0.214-4.504	0.1760
Peso (Kg)	1.021	0.991-1.052	0.1734
IMC (kg/cm2)	1.038	0.931-1.158	0.5012
Menopausia (meses)	1.017	0.987-1.049	0.2696
Fractura Pretrasplante	3.069	0.923-10.209	0.0674
DMO cuello femoral	0.786	0.538-1.150	0.2150
T-score cuello femoral	0.693	0.448-1.074	0.1013
Z-score cuello femoral	0.947	0.629-1.424	0.7029
DMO fémur total	0.794	0.567-1.113	0.1806
T-score fémur total	0.694	0.441-1.092	0.1145
Z-score fémur total	0.821	0.527-1.280	0.3838
DMO Trocánter	0.771	0.516-1.153	0.2056
T-score Trocánter	0.724	0.462-1.135	0.1593
Z-score Trocánter	0.804	0.513-1.262	0.3437
DMO Intertrocánterea	0.840	0.640-1.103	0.2102
T-score Intertrocánterea	0.775	0.512-1.174	0.2297
Z-score Intertrocántera	0.837	0.559-1.255	0.3899
% cambio en 6 meses de BMD CF	0.916	0.742-1.132	0.4174
PTH pg/ml	1.047	0.962-1.140	0.2851
Vit D ng/ml	1.114	0.938-1.114	0.6216
Osteocalcina ng/ml	0.963	0.885-1.048	0.3852
F Alcalina ósea ug/l	1.214	0.944-1.560	0.1306
Piridinolina mM/Mm creat	1.046	0.944-1.160	0.3914
Desoxipiridinolina mM/Mm creat	1.005	0.806-1.253	0.9681
NTX nmolBCE/mM crea	1.083	0.787-1.491	0.6248
Calcio mg/dl (por unidad)	0.975	0.486-1.955	0.9433
Fósforo mg/dl	1.053	0.556-1.997	0.8732
Calciuria mg/24h	0.972	0.851-1.111	0.6799
Creatinina mg/dl	1.121	0.912-1.379	0.2769
F Alcalina % de cambio en 6 meses.	0.973	0.941-1.007	0.1178
Osteocalcina % de cambio en 6 meses.	1.001	1.000-1.002	0.0757
PTH % de cambio en 6 meses	1.006	0.994-1.019	0.3117
VIT D % de cambio en 6 meses	0.998	0.994-1.003	0.4716
NTX % de cambio en 6 meses.	0.987	0.917-1.062	0.7211

Variable	Riesgo relativo (Hazard Ratio)	95% IC	P valor
Desoxipiridinolina % de cambio en 6 meses.	0.985	0.932-1.040	0.5786
Piridinolina % de cambio en 6 meses.	0.984	0.949-1.021	0.3983
Dosis acumulada, basal, prednisona	0.999	0.970-1.028	0.9422
Dosis (basal) por día de prednisona	0.975	0.941-1.010	0.1589
Dosis acumulada, basal, ciclosporina	1.001	0.997-1.005	0.7421
Dosis (basal) por día de ciclosporina	1.005	0.986-1.023	0.6228
Dosis acumulada basal Azatioprina	1.000	0.986-1.014	0.9863
Dosis (basal) por día de Azatioprina	0.997	0.957-1.038	0.8900
Niveles basales de ciclosporina en sangre	0.997	0.997-1.017	0.7999
Acumulada a los 6 meses de ciclosporina	1.001	0.999-1.002	0.5120
Dosis diaria de ciclosporina a los 6 m.	0.997	0.972-1.022	0.7853

Por último se realizó un modelo de regresión de Cox multivariable, se han controlado las siguientes variables, para valorar la influencia de cada una en el tiempo hasta la fractura: el tratamiento, T-score en columna lumbar, tiempo de evolución de la cardiopatía al trasplante en años, la edad (en incrementos de 5 años), la dosis acumulada de prednisona a los 6 meses, la PTH.

De modo que ajustando por las variables que se recogen en la tabla, encontramos:

- 1) El riesgo de fracturas es significativamente menor en el grupo de tratamiento de etidronato /alendronato que en el grupo control (calcio y Vitamina D solo), $p < 0,05$. La tasa de fracturas se reduce en un 85% y 80% respectivamente.
- 2) Por cada 100 mg de prednisona acumulada a lo largo de los primeros seis meses, la tasa de fracturas se incrementa en un 2,4%
- 3) Por cada incremento de 1 desviación estándar en la T-score la tasa de fracturas disminuye en un 55% .

- 4) Por cada año de evolución de cardiopatía previa al trasplante la tasa de fracturas se incrementa un 12,5%
- 5) Por cada 5 años de incremento de edad la tasa de fracturas aumenta un 72%.

Tabla IV. 85. modelo de regresión de Coxx multivariable.

Variable	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits	
Calcitonina	0.1153	0.369	0.106	1.277
Etidronato	0.0248	0.150	0.028	0.786
Alendronato	0.0383	0.192	0.040	0.915
Prednisona Acumulada a 6m	0.0232	1.024	1.003	1.045
T-score basal columna Lumbar (1DE)	0.0022	0.445	0.264	0.748
T de evolución cardiopatía	0.0014	1.125	1.047	1.209
Edad (5años)	0.0031	1.724	1.202	2.473
PTH basal.	0.5114	1.003	0.994	1.011

Las variables que de forma independiente predicen una mayor tasa de fracturas fueron: no seguir tratamiento con bifosfonatos, la dosis acumulada de prednisona a los seis meses del trasplante, la T-score basal, los años de evolución de la cardiopatía previa al TX y la edad.

V. DISCUSIÓN

Durante las últimas 4 décadas el trasplante cardiaco se ha convertido en una terapia consolidada para pacientes seleccionados en fase terminal de su enfermedad cardiaca, con una supervivencia a 1 año después del trasplante de casi el 90% y una vida media de 13 años (1). Esta mejoría de la supervivencia de los pacientes transplantados ha permitido conocer las complicaciones en su seguimiento a largo plazo, entre ellas, la osteoporosis, y fundamentalmente su consecuencia, la fractura ósea, que implican elevado grado de afectación de la calidad de vida y discapacidad.

Los fármacos antirresortivos pueden reducir el riesgo de fracturas mediante varios efectos. Se ha demostrado que los fármacos antirresortivos reducen el recambio óseo, estabilizan o aumentan la densidad ósea preservan o mejoran la microarquitectura, reducen el número o el tamaño de los lugares de resorción y mejoran la mineralización (181).

Un parámetro que podemos valorar en la práctica clínica son las fracturas óseas y sabemos que, actualmente, la reducción del riesgo de fracturas constituye el mejor indicio de una buena calidad ósea. (181).

Este estudio longitudinal, prospectivo en una población de transplantados cardiacos comparando el efecto de la administración de calcitonina y dos bifosfonatos (alendronato y etidronato), es el único estudio encontrado en la literatura que evalúe la efectividad de estos fármacos, antirresortivos, en una amplia muestra de población, española de transplantados cardiacos, e intente caracterizar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir fracturas en el periodo postransplante inmediato.

1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

La edad media de la muestra es de 52,4 años, similar a la del registro internacional de transplante cardiaco, también la distribución por grupos de edades es muy similar a la recogida en dicho registro para los transplantados cardiacos adultos (1). En nuestra muestra como en los trabajos publicados predominan los varones 85,6%.

El IMC de la muestra fue de 24,2 al inicio de estudio y se incrementa de forma significativa a lo largo del estudio a sobrepeso leve 26,5. Basalmente las mujeres presentan un IMC significativamente menor. En los varones el IMC fue 24,50 y 22,81 en las mujeres $p<0,01$. En un estudio previo, nuestro grupo de trabajo, asoció el efecto protector de la masa corporal a una menor pérdida ósea, encontrando en los pacientes con osteoporosis un índice de masa corporal significativamente menor (8).

El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue alto, más del 70% tienen una evolución de su cardiopatía mayor de 1 año y el 35% más de 60 meses. En el trabajo referido previamente encontramos, también, diferencias significativas entre los pacientes con evolución de la enfermedad menor de 12 meses y los mayores de 60 meses, con menor DMO en columna lumbar en estos últimos (8).

En la etiología predomina la cardiopatía isquémica sobre la dilatada, como en el registro Nacional (214).

Analizando la muestra, acorde al tratamiento recibido, no hubo diferencias significativas en cuanto a variables demográficas, antropométricas ni características de la cardiopatía en los 4 grupos. Únicamente los pacientes en tratamiento con calcitonina presentaban una talla menor ($p=0,011$) respecto al grupo de referencia, grupo en tratamiento sólo con calcio y vitamina D. El grupo de referencia (tratamiento sólo con calcio y vitamina D), tenía una mayor proporción de pacientes activos, comparado con el grupo en tratamiento con alendronato ($p=0,0023$).

2 ESTUDIO ANALÍTICO ELEMENTAL.

La creatinina se encuentra en el rango alto de la normalidad en la muestra, al inicio del estudio. Se eleva significativamente desde los 6 meses, manteniéndose estable hasta el final del estudio, con valores para el varón por encima de la normalidad a los 24 meses (tabla IV.15), coincidiendo con otros trabajos en los que se encuentra un incremento sostenido en la creatinina sérica tras el trasplante (4, 248, 255,)

La fosfatasa alcalina es el único dato de bioquímica elemental que se encuentra elevado al principio del estudio tanto en varones como en mujeres, este dato es similar al reportado por Kersschan-Schindl (2003). Se encuentra elevado en los 3 grupos con tratamiento activo (calcitonina, etidronato y alendronato) y en el grupo de referencia. (254).

3 HORMONAS CALCIOTROPAS: PTH y 25 OH Vitamina D

Estudios previos recogen déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario y evidencia bioquímica de aumento de resorción ósea en pacientes en etapa terminal de insuficiencia cardiaca congestiva, en espera de transplante, pudiendo contribuir a la prevalencia de baja masa ósea (228). En nuestro estudio, el incremento de creatinina, que se produce a lo largo del trabajo, no se refleja en un incremento significativo de la PTH, que se mantiene en rango de normalidad en la muestra al final del estudio. No en todos los estudios se observa un incremento de la PTH. En un estudio japonés Nishio K y colab. (2003) sólo encontraron niveles bajos de Fosfatasa Alcalina ósea en el grupo de ICC, mientras que los niveles de PTH y desoxipiridinolina, eran similares al grupo control. (305)

La deficiencia de vitamina D produce tanto alteraciones esqueléticas como extraesqueléticas, en relación al hiperparatiroidismo secundario, baja masa ósea y fractura, estas últimas incluso en relación a un incremento de la debilidad muscular y caídas (332). Encontramos que el 92,67% de los pacientes presentan niveles insuficientes de 25-OH vitamina D3 (<30ng/ml), y el 71,2% niveles deficientes (<20ng/ml), comparables con otros estudios que recogen prevalencia de insuficiencia en un rango entre 51% y 97% y deficiencia en el 71% (311, 315).

Schleithoff SS (2003) y colaboradores comparan los resultados de pacientes con severa ICC, y un grupo control de sujetos sanos, pareados por edad y sexo. Los pacientes con ICC presentan unos niveles de 25(OH) Vitamina D, y de calcitriol, 34% y 22% menores respectivamente que el grupo control. Esta situación es debida probablemente al sedentarismo, y una disminución de las actividades físicas en el exterior, provocando como consecuencia, una disminución de la síntesis de vitamina D, en la piel. (304)

Los valores de vitamina D se incrementan significativamente a lo largo de nuestro estudio, encontrándose en niveles medios por encima de 30ng/ml desde los 6 meses, en probable relación al tratamiento con calcio y vitamina D y a la progresiva disminución de la dosis de esteroides.

Basalmente no encontramos diferencias en los niveles de PTH y 25 OH vitamina D, en los diferentes tratamientos activos y en el grupo control. Los cuatro grupos presentan niveles medios deficientes (<20ng/ml).

Ya comentamos en el punto anterior que, en la determinación basal, los pacientes de nuestra muestra presentan fosfatasa alcalina por encima del rango normal, tanto en varones como en mujeres. Niveles bajos de 25OH vitamina D se han asociado con mayor actividad de fosfatasa alcalina (228), lo que podría explicar, en parte, el aumento de fosfatasa alcalina en nuestro estudio.

4 MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

4.1 MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

En nuestra población la fosfatasa alcalina ósea se eleva significativamente a los seis meses, manteniéndose estable desde entonces y en rango de normalidad durante todo el estudio.

La osteocalcina, al inicio del estudio, se encuentra por debajo del rango de normalidad. A los seis meses se eleva significativamente, manteniéndose por encima del rango normal desde los seis meses al final del estudio, con tendencia a la normalidad a los dos años. Sabemos que los GC afectan al hueso por diferentes mecanismos, afectando tanto a la formación ósea como a la resorción, aunque el efecto más importante es el efecto directo inhibidor de la formación ósea (111), lo que podría avalar la práctica supresión basal de osteocalcina y su elevación a los seis meses coincidiendo con una significativa disminución de GC en el protocolo de trasplante. Otros autores implican a la ciclosporina en la elevación de la osteocalcina al no poder correlacionarlo con ningún índice de función renal, y mantener los pacientes tratamiento con GC. (298). Epstein señala que al menos dos estudios de sujetos tratados con altas

dosis de glucocorticoides exclusivamente, confirman la disminución de osteocalcina pero no demuestran un incremento en los marcadores de resorción. Sugiriendo que la patogénesis de pérdida ósea temprana postransplante puede relacionarse con los efectos inhibidores de los GC en la formación y el efecto de la CsA incrementando la resorción (333). En nuestro estudio, ambos sexos tienen el mismo patrón en el comportamiento de los marcadores de formación a lo largo del estudio.

4.2 MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA

En nuestro trabajo, los marcadores de resorción, NTX, Dpyr y Pyr, están elevados al inicio del estudio, estando significativamente más elevada la piridinolina en las mujeres que en los varones, coincidiendo con mayor prevalencia de osteoporosis en columna lumbar en las mujeres de nuestro estudio, que dobla a la de los varones (16,28% vs 34,38%). El aumento de resorción ósea basal encontrado en nuestra muestra, podría estar en relación a la situación de comorbilidad en la fase terminal de su cardiopatía y al inicio de la terapia inmunosupresora, como recogen otros trabajos publicados (228, 302). En pacientes en últimos estadios de ICC, candidatos a trasplante, se ha observado una alteración en el equilibrio formación-resorción ósea, con disminución de la osteocalcina en 56%, y elevación de la desoxipiridinolina. Encontrando disminución de 25-OH-Vitamina D en el 18% de los pacientes (303)

Los tres marcadores de resorción determinados siguen un patrón similar a lo largo de nuestro estudio. Estos marcadores, en niveles muy elevados basalmente, disminuyeron significativamente en nuestra muestra desde los seis meses, manteniendo esta tendencia hasta el final del estudio, siempre por encima de los valores de normalidad, reflejando un alto remodelado. Ambos sexos siguen el mismo patrón evolutivo, descrito anteriormente, a lo largo del estudio de 24 meses.

Esta evolución, de los marcadores de resorción y de formación que vemos en nuestro estudio parece indicar un desacoplamiento del remodelado óseo de predominio en los seis primeros meses postransplante, con incremento de la resorción y con una formación muy disminuida en el periodo inmediato, cuando las dosis de GC son muy altas, afirmación que apoyan otros trabajos (302, 333). En estos primeros seis meses la formación incrementa progresivamente y los marcadores de resorción se mantienen

elevados, indicando un alto remodelado óseo que se acompaña, como veremos posteriormente, con una significativa pérdida ósea temprana. La osteocalcina sigue elevándose hasta el año, en menor medida que los primeros seis meses, con una estabilización posterior. Los marcadores de resorción continúan disminuyendo, con una tasa menor que los primeros seis meses, aunque se mantienen elevados durante el estudio presentan una tendencia a normalizarse a los dos años, lo que puede explicar la estabilización de la pérdida ósea que se produce en columna lumbar, en nuestro estudio, a partir del año. Otros autores encuentran, también en el periodo temprano postrasplante, un “desacoplamiento” del turnover óseo (2, 4, 237, 248, 255, 302). Estos autores encuentran un patrón de evolución de los marcadores óseos semejante a nuestro estudio, la concentración de osteocalcina cae al mes del trasplante, aumentando entre los 3-6 meses. Los marcadores de resorción aumentan significativamente a 1 y 3 meses, disminuyendo a 6 meses (4). Algunos estudios encuentran persistencia de alto turnover en el periodo tardío (235, 237, 252, 290, 298, 299).

Shane y cols (1993) relacionan el alto remodelado (aumento de osteocalcina e hidroxiprolina en postrasplante tardío, cuando las dosis de prednisona son menores, con un efecto de la CsA, lo que apoyan otros autores (235,6). La misma autora, en un trabajo posterior, encuentra asociación entre las altas tasas de pérdida ósea con mayor exposición a prednisona, menor concentración de metabolitos de vitamina D, mayor supresión de osteocalcina, niveles más altos de marcadores de resorción (4).

Stempfle (2002) encuentra correlación positiva entre la dosis de GC y los marcadores de resorción (Pyr y Dpyr). (284)

Otros trabajos publicados, en pacientes receptores de trasplante cardiaco, encuentran que los marcadores de turnover óseos, basales, no predicen la tasa de pérdida ósea (239, 255). Aunque Sambrook sí encuentra que los pacientes con niveles mayores de osteocalcina a 6 y 12 meses pierden más masa ósea.

Zittermann A y colab, en una revisión de las alteraciones de los marcadores en la ICC y en pacientes postrasplante cardiaco, resumen que la mayoría de los datos disponibles indican que los marcadores de formación ósea están marcadamente reducidos, y los de resorción aumentados el primer año postrasplante. El tratamiento

preventivo los primeros seis meses después del trasplante, puede no ser suficiente para dar la óptima protección ante la precoz pérdida ósea. (307)

5 DENSIDAD MINERAL ÓSEA.

Aplicando los criterios de la OMS, en cuanto a la masa ósea clasificada según **T-score**, encontramos en nuestra población una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar del 19,02%, y osteopenia en 46,83%. A nivel de cadera, la prevalencia más alta de osteoporosis se sitúa en el cuello femoral 23,41%, siendo la osteopenia a este nivel del 53,66%. Datos que coinciden con otros estudios que encuentran un 64% de pacientes candidatos a trasplante con baja masa ósea (254). Clasificada según **Z-score** encontramos un 47,8% de los pacientes debajo del rango de normalidad en columna lumbar (osteoporosis 17,07 y osteopenia 30,73%) y 34,33% en fémur total (5,5% osteoporosis y 28,9% osteopenia). Estos datos coinciden con los publicados en otras series. Aproximadamente el 8% y el 23% de los pacientes en espera de trasplante, cumplen con los criterios de la Organización Mundial de la Salud para osteoporosis, y el 40% -50% tienen osteopenia (2, 228, 241, 242, 254).

Siguiendo los criterios de Nordin, valorando la $Z\text{-score} \leq -2$ SD en columna lumbar y cuello femoral, diferentes trabajos encuentran prevalencia de osteoporosis entre el 12,5% - 35% en columna lumbar y el 20% en cuello femoral (7, 235-238).

Al inicio del estudio, las mujeres presentaban menor masa ósea en todos los niveles medidos. Dependiendo del sexo y clasificando la masa ósea según la T-score (Tabla IV.11 y IV.12), encontramos que la prevalencia de osteoporosis en columna lumbar en la mujer dobla a los varones (34,38% y 16,28% respectivamente) con una frecuencia similar de osteopenia a este nivel (46%).

En nuestro país la prevalencia de osteopenia, en columna lumbar, en la mujer “sana” es del 29,14% y la de osteoporosis es del 11,13%, siendo esta en mujeres mayores de 50 años del 22,8%. (23, 24). Como era de esperar menor que en las mujeres de nuestro estudio.

En la evolución de la masa ósea de la muestra a lo largo del estudio, encontramos (figura IV.18-IV.22,):

En columna lumbar se produce una pérdida de masa ósea mas pronunciada (3%) en los primeros seis meses, estabilizándose entre los seis meses y el año, con una recuperación posterior, no encontrando diferencias significativas con la basal a los dos años. En la cadera las pérdidas son también más pronunciadas en los primeros seis meses, persistiendo aunque a menor velocidad hasta el año en la mayoría de las localizaciones, con porcentajes de pérdida al año del 4,5% en cuello femoral, 3,3% en fémur total, y hasta del 5,5% en trocánter. En la mayoría de las localizaciones de cadera las pérdidas se estabilizan al año, persistiendo diferencias significativas con la basal, excepto en cuello femoral donde las perdidas continúan hasta los dos años.

En los diferentes trabajos publicados se ha observado pérdida significativa de masa ósea, en el 97% de los pacientes sometidos a trasplante cardiaco (288). En numerosos estudios, la rápida pérdida de masa ósea se produce en el primer año postrasplante y probablemente entre los primeros 3-6 meses con pérdidas en columna lumbar del 6-15% y hasta del 9,3% en cuello femoral (4, 199, 237, 248, 255, 256, 292-295). Estas pérdidas son muy significativas comparada con la media de la mujer sana del 0,53% por año y 0,3% para el hombre (296, 297). Después se produce una ralentización de la pérdida ósea, con una estabilización en el primer y segundo año (4,255, 288, 289). A los dos años, coincidiendo con nuestro estudio, persisten pérdidas en columna lumbar, respecto al basal entre -0,6% a -1,9% y en algunos trabajos se describen recuperaciones a partir de los 36 meses (1,7%-2,4%) (4, 256). La DMO en cuello femoral disminuye del 6-11% en el primer año (4, 237, 293, 294).

El patrón de pérdida ósea de nuestros pacientes coincide con lo descrito en la literatura. Observamos que la masa ósea en pacientes receptores de trasplante cardiaco disminuye rápidamente los primeros seis meses, coincidiendo como ya reseñamos, con una disminución de la formación ósea e incremento de resorción, con niveles bajos de vitamina D y altas dosis de esteroides (4, 235). Se estabilizan después de 6 meses (6, 288). Recuperación de DMO en columna lumbar al tercer año. (4, 256), continuando las pérdidas a nivel de cadera (4). A pesar de la predilección de los GC en la afectación del hueso trabecular, con mayor afectación a nivel vertebral, Shane et al (235, 243) reportan

mayores pérdidas en la cadera como ocurre en nuestro estudio. Estos autores reflejan un patrón similar al encontrado en nuestro estudio, mientras la pérdida ósea en columna lumbar se enlentece o para después de los primeros seis meses, las pérdidas en cuello femoral continúan durante la segunda mitad del primer año.

Valorada la evolución de la masa ósea por sexo encontramos, como era de esperar, que la mujer presenta una menor masa ósea, estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en todos los niveles. En columna lumbar, ambos sexos, muestran la misma tendencia evolutiva a lo largo del estudio con disminución de DMO hasta el año y tendencia a la recuperación posterior, aunque existen diferencias entre ellos (figura IV.23, tabla IV. 28). El varón presenta pérdidas mayores, a los seis meses que la mujer (-3,2% vs -1,56%), ninguno de los dos sexos tiene pérdidas significativas a los dos años, en columna lumbar, respecto al inicio del estudio. En los diferentes niveles de cadera la pérdida en ambos sexo mantiene la misma tendencia evolutiva con pérdidas progresivas hasta el año, con caída más pronunciada en los primeros seis meses, persistiendo pérdidas significativas a los dos años, a diferencia de la columna lumbar. En cuello femoral las pérdidas son mayores en el varón que en la mujer a los dos años (5,28% vs 3,40%). Otros autores encuentran, como nosotros, que el patrón de pérdida ósea es igual en la mujer que en el varón, aunque ellos encuentran tasas de pérdida ósea similares en ambos sexos, (4).

Algunos autores creen que el efecto de pérdida ósea observado en cadera postrasplante tardío puede reflejar un aumento de PTH, secundario o de origen desconocido o efecto perjudicial de CsA (237).

6 ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA DMO, MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO Y HORMONAS CALCOTROPAS POR TRATAMIENTO.

6.1 DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Como vimos en la tabla IV.43 al analizar la masa ósea en los diferentes grupos encontramos, como era de esperar, una menor DMO y T-score, en columna lumbar al inicio del estudio en los grupos de tratamiento activo (calcitonina, etidronato y alendronato) respecto del grupo control (en tratamiento solo con calcio y vitamina D).

A nivel de cadera encontramos también diferencias significativas en cuello femoral y fémur total, con menor masa ósea en los grupos de tratamiento activo con calcitonina y alendronato respecto del grupo de referencia (tratamiento solo con calcio y vitamina D)

No encontramos diferencias significativas en la densidad de masa ósea, T-score o Z-score a ningún nivel entre los grupos de tratamiento activo.

- Evolución de la DMO en columna lumbar

A lo largo del estudio encontramos que existen diferencias, estadísticamente significativas, respecto a la evolución de la DMO lumbar en relación al tiempo de evolución y tratamiento $p < .0001$. Se produce una pérdida de masa ósea en columna lumbar mayor en los primeros seis meses para los grupos de etidronato y calcitonina y para el grupo de referencia. Al año el grupo de alendronato ha incrementado su masa ósea y continua incrementando a los dos años (figura IV.36).

Las diferencias estadísticamente significativas, en la DMO basal de columna lumbar, entre el grupo de referencia y los pacientes en los tres grupos de tratamiento activo desaparecen a los 6 meses para el grupo de alendronato, manteniéndose para el resto de los grupos (tabla IV.44).

Al analizar el porcentaje de cambio de masa ósea por tratamiento encontramos que el grupo en tratamiento con alendronato, es el único que presenta diferencias significativas con los otros tres grupos a los 6 meses, al año y a los dos años ($P=0,001$). Los pacientes en tratamiento con alendronato mantienen su masa ósea en columna lumbar a los 6 meses y al año, sin cambios significativos respecto a la basal. A los dos años se ha producido un incremento significativo de masa ósea en este grupo, ganancias de 4,9% ($p < 0,003$) respecto al basal (tabla IV.45).

El grupo de referencia disminuye su masa ósea con respecto a la basal a lo largo del estudio, con pérdidas del 4% en el primer año, manteniendo pérdidas significativas a los 2 años del 3% ($p=0,002$).

Estos resultados son similares a los encontrados por Shane et al (2004), que en un trabajo comparando la eficacia del tratamiento con alendronato o calcitriol encuentra,

al año de estudio, pérdidas en columna lumbar en el grupo de referencia del 3,2% y del 0,7% en el grupo de alendronato con diferencias significativas. (251). El tratamiento en esta serie para el grupo control, es semejante al nuestro con suplementos de 945mg/día de calcio y 1000UI vitamina D.

Los otros dos grupos en tratamiento activo (calcitonina y etidronato) sufren pérdida ósea significativa los primeros seis meses y año respecto a la basal (pérdidas anuales del 5%, $p<0,0001$ y 5,4%, $p<0,0001$ respectivamente), pero a los dos años no encontramos diferencias significativas respecto al basal y ambos grupos han recuperado masa ósea (-0,93%, $p=0,393$ respecto a la basal, para el grupo de calcitonina y -1,87%, $p=0,393$ para el grupo en tratamiento con etidronato).

Al analizar las pérdidas en cada grupo de tratamiento, entre los diferentes periodos del estudio, encontramos que tanto en el grupo de referencia como en los de tratamiento con etidronato y calcitonina las pérdidas significativas se producen en los primeros seis meses (tabla IV 46, figura IV 36), coincidiendo con un alto turnover óseo como veremos en el punto siguiente al analizar los marcadores óseos en estos grupos de tratamiento. De los 6 a los 12 meses la pérdida es menor, no significativa y se inicia una recuperación de los 12-24 meses, mayor para los grupos activos de calcitonina y etidronato con respecto al de referencia, aunque como ya hemos reseñado estos tres grupos no recuperan la masa ósea inicial.

- *Evolución de la DMO en cuello femoral*

Al igual que vimos en columna lumbar la tasa de pérdida de masa ósea en cuello femoral es mayor en los primeros seis meses postransplante ($p<0,0001$), para el grupo de referencia y los tratamientos activos con calcitonina y etidronato.

El grupo en tratamiento con alendronato no sufre pérdidas significativas en los primeros seis meses ($p=0,209$), si el primer año ($p<0,01$), estabilizándose entre los 12-24 meses, como ocurre con los otros tratamientos activos. En el grupo solo con calcio y vitamina D persiste la pérdida a los dos años. La DMO disminuye a los dos años de trasplante 2,2% en el grupo de alendronato, 5,7% en el grupo de referencia, 6,1% en el grupo de calcitonina y 5,2% en el grupo de etidronato. Todos con pérdidas significativas

respecto a sus valores basales, y sin diferencias significativas entre ellos la final del estudio (tabla IV.48 y figura I.V39). Estos resultados coinciden también con el trabajo de Shane et al reseñado anteriormente que encuentra pérdidas del 6,2% en su grupo de referencia y de 1,7% en el grupo en tratamiento con alendronato.

Este patrón de evolución de masa ósea en cuello femoral difiere del que vimos en columna lumbar que presentaba estabilización o ganancia de masa ósea, según el tratamiento, entre los 12-24 meses y coincide con otros trabajos como ya reseñamos (4, 235).

- Evolución de la DMO en Fémur Total.

El grupo en tratamiento con alendronato no tiene cambios significativos de la masa ósea en fémur total a lo largo del estudio ($p=0,52$ a los 6 meses; $p=0,36$ a los 12 meses; $p=0,59$ a los 24 meses). Los otros dos grupos de tratamiento activo (calcitonina y etidronato) tienen pérdidas anuales del 4,8% y de 5,5% respectivamente ($p<.0001$ respecto a la basal). Con pérdidas significativas de ambos grupos respecto al tratamiento con alendronato tanto a los seis como a los doce meses ($p<0,001$ y $p<0,0001$ respectivamente). Tabla IV.50 y Figura IV.42. El grupo de referencia presenta también pérdidas significativas respecto al grupo de alendronato al año, desapareciendo a los dos años.

Los pacientes en tratamiento con calcitonina y etidronato, como en las localizaciones analizadas anteriormente, presentan pérdidas más rápidas en los primeros seis meses (-3,85%, $p<0,001$ y -3,67 % , $p=0,001$ respectivamente), con ganancias significativas para el etidronato en el periodo 12-24 m (1,67%, $p=0,026$), el grupo de referencia mantiene pérdidas significativas hasta el año, y se estabiliza en el segundo año (0.23%, $p=0,64$).

- Evolución de la DMO en Trocánter y región Intertrocantérea.

En trocánter hay diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses con menor pérdida de masa ósea en el grupo de alendronato respecto al de calcitonina y etidronato, al año la pérdida de masa ósea es significativamente menor en el grupo de alendronato respecto al resto de grupos incluido el de referencia (figura IV.43). En el segundo años

todos los grupos recuperan masa ósea desapareciendo las diferencias estadísticamente significativas con el grupo de alendronato.

En región Intertrocantérea hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$) al año, del grupo en tratamiento con alendronato (ganancia de 1,04%) respecto a los pacientes en tratamiento con etidronato, calcitonina y calcio y el grupo de referencia (pérdidas de -3,77%, -3,81%, y -2,32% respectivamente). A los 2 años el grupo en tratamiento con alendronato no ha perdido masa ósea respecto al basal, y el resto de los grupos inicia la recuperación. (Tabla IV.55, Figura IV.45).

6.2 PARÁMETROS ANALÍTICOS ELEMENTALES, HORMONAS CALCIOTROPAS Y MARCADORES ÓSEOS

En nuestro estudio, al igual que se describe en la literatura se produce un incremento de la creatinina a lo largo del estudio en todos los grupos ($p<.0001$). Tabla IV.56 (333)

El grupo en tratamiento con alendronato es el único que normaliza la Fosfatasa alcalina al final del estudio, que se encuentra elevada en todos los grupos basalmente.

Al final del estudio la PTH se eleva discretamente por encima del límite superior de la normalidad para el grupo en tratamiento con alendronato, con diferencias significativas con el grupo de Calcitonina y el de referencia (tabla IV. 57).

La osteocalcina se encuentra prácticamente suprimida en todos los grupos de tratamiento al inicio del estudio y los marcadores de resorción ósea D-pyr, Piridinolina y NTX se encuentran elevados en todos los grupos de tratamiento reflejando, como ya comentamos en el punto tres de este apartado, una disminución de la formación y un aumento de la resorción postransplante inmediato. La osteocalcina incrementa sus valores en los grupos en tratamiento con calcitonina y etidronato y en el grupo de referencia, encontrándose por encima del rango de normalidad desde los 6 meses al final del estudio. El tratamiento con alendronato (tabla IV.58) es el único que mantiene la osteocalcina dentro del rango de normalidad, pudiendo traducir un efecto frenando el

turnover óseo descrito en la fase temprana postrasplante. Este mismo patrón encuentra Fahrleitner-Pammer et al en un grupo de pacientes trasplantados cardiacos en tratamiento con Ibandronato. (245).

Los marcadores de resorción se mantienen por encima del rango de normalidad durante el estudio, con tendencia a normalizarse a partir de los 18 meses (figuras IV 50, 51 y 52). El grupo en tratamiento con alendronato, inicia antes el descenso de los marcadores de resorción, normalizando los valores de desoxipiridinolina a los 12 meses y los niveles de NTX a los 6 meses, con diferencias significativas con el grupo de calcitonina y el de referencia a 6 y 12 meses ($p < 0,005$). Lo que también podría apoyar su efecto en la disminución del turnover óseo en esta fase temprana postrasplante.

Resumiendo el efecto de los diferentes tratamientos antiresortivos estudiados en nuestra población, en relación a la DMO valorada por DXA y a los marcadores de remodelado ósea encontramos que:

- El tratamiento con alendronato es eficaz para frenar pérdida de masa ósea que se produce en el postrasplante inmediato en la columna lumbar, consiguiendo ganancias significativas a los dos años respecto a la basal y con diferencias respecto al resto de tratamientos activos y al grupo control. A nivel de cadera el tratamiento con alendronato es eficaz para frenar la pérdida ósea en los primeros seis meses y/o año con diferencias respecto al resto de tratamientos dependiendo de la región, desapareciendo estas diferencias a los dos años en todas las regiones.

- El tratamiento con alendronato es el único que mantiene la osteocalcina dentro del rango de normalidad durante nuestro estudio e inicia antes el descenso de los marcadores de resorción, normalizando los valores de desoxipiridinolina a los 12 meses y los niveles de NTX a los 6 meses, lo que podría traducir un efecto sobre el control del incremento de turnover óseo descrito en los diferentes trabajo y que ya comentamos en el punto 4 de este capítulo.

7 RESULTADOS DE OTROS TRABAJOS.

Tratamiento con análogos de vitamina D

Aunque el brazo de observación o de control de la mayoría de los estudios postransplante incluye dosis de al menos 400UI de vitamina D (251, 314, 316), parece claro que las recomendaciones diarias no previenen la pérdida de masa ósea, ni la incidencia de fracturas como ocurre en nuestro estudio.

En un estudio reciente, postrasplante cardíaco inmediato, para evaluar la eficacia de dos antirresortivos ácido zoledrónico y alendronato encuentra en el grupo de referencia, que había sido tratado con ergocalciferol 50,000IU/d durante 5 días, y posteriormente 945 mg calcio y 1000UI de vitamina D, pérdidas de DMO en columna lumbar del -2,6%; -2,2% en cadera total; -3,3% en cuello femoral, al año del trasplante. La dosis diaria de prednisona es menor en este estudio comparado con el nuestro (21,5 mg/d vs 98,9 basalmente; 5,5mg vs 7,7 a los 6 meses y 3,8mg vs 5,6 al año) lo que podría explicar la diferencia en la evolución de la masa en ambos grupos de referencia. En este mismo estudio los pacientes en tratamiento con alendronato tienen una incidencia de fracturas del 5,6% a pesar de una menor ingesta diaria de corticoides que nuestro grupo (24,2 mg/d vs 71,6 basalmente; 5,9 mg vs 19,7 a los 6 meses y 3,6mg vs. 7,9 al año) (339).

Fahrleitner-Pammer (2009) en otro trabajo, actual, randomizado a doble ciego para valorar la eficacia del ibandronato en la prevención de pérdida ósea y la disminución de la tasa de fractura, utiliza un grupo control con dosis diarias de 500mg de calcio y 400UI de vitamina D3. Encuentra en el grupo de referencia pérdidas del 25% en columna lumbar y del 23% en cuello femoral y una tasa de fracturas del 53%, el autor achaca esta alta tasa de fracturas con una mayor dosis de corticoides y con una menor dosis de calcio y vitamina D que en otros estudios. (245)

Shane en un estudio prospectivo en pacientes tras trasplante cardíaco, publicado en 2004, comparando alendronato diario, con calcitriol, en adición a suplementos de calcio y vitamina D. Encuentra resultados parecidos a nuestro estudio. A pesar de que no encuentra diferencias significativas entre los grupos, la tasa global de fracturas vertebrales fue menor en los grupos tratado con alendronato (6,8%) o calcitriol

(3,6%) que en un grupo de referencia que no recibieron tratamiento activo (13,8%). Estudios anteriores del mismo grupo, con dosis mayores de esteroides informaron de una mayor incidencia de fracturas de hasta el 30%. (235, 243).

Kersch-Schindl y cols (2008), encuentran una baja incidencia de fracturas (12%) en pacientes transplantados en tratamiento con 1000 mg de calcio y 800UI de vitamina, que ellos achacan a la administración de menores dosis de esteroides que en otros trabajos.

Los tratamientos con otros metabolitos activos (calcidiol y calcitriol) pueden ser beneficiosos en el postrasplante inmediato (7, 251, 284). Otros autores solo encuentran beneficio en la prevención de la pérdida de masa ósea en cuello femoral pero no en columna lumbar (313).

Henderson K 2001 compara tasas de pérdida ósea en 41 pacientes randomizados que reciben calcitriol (0,5µg/día) o 2 ciclos de etidronato durante los primeros 6 meses después de un trasplante cardíaco o pulmonar con un seguimiento adicional de 12 meses. Los dos grupos de tratamiento se compararon con un grupo de referencia, con un grupo de pacientes trasplantados aproximadamente cinco años antes. A pesar de la terapia se produjo una significativa y comparable pérdida ósea (3-8%) en columna lumbar y cuello femoral en el grupo de estudio. (314). Similares resultados encuentra Van Cleemput y colegas quienes observan que un grupo de trasplante cardíaco randomizado a tratamiento con alfacalcidol o etidronato cíclico mantiene una considerable pérdida ósea en columna lumbar (alfacalcidol 7%; etidronato 10,3%) y cuello femoral (alfacalcidol 5,6%; etidronato 8,9%) durante el primer año del trasplante (247).

Hay que tener en cuenta que la hipercalcemia y la hipercalcia son efectos secundarios comunes en el tratamiento con vitamina D. Requiere una monitorización en suero y orina lo que ha hecho que no se seleccionen como primera opción en el tratamiento de la osteoporosis postrasplante, por la estrecha ventana terapéutica. Aunque es necesario tratar con suplementos de colecalciferol, al menos para normalizar los niveles de 25OH vitamina D, dado la alta prevalencia de hipovitaminosis D. En

nuestra población el 71,2% presenta niveles deficientes (<20ng/ml), comparables con otros estudios (311, 315).

Calcitonina

En los diferentes trabajos publicados parece que es relativamente ineficaz en prevenir la pérdida ósea postrasplante cardíaco (7, 250, 248). Kapetanakis y colaboradores encuentran en una pequeña muestra de pacientes (12 pacientes) que la calcitonina (200 UI) frena la pérdida ósea en el postrasplante inmediato, manteniéndose estable en el trasplante tardío (7años), el grupo control presenta pérdida ósea significativa al año, pero se estabiliza y restaura la masa ósea en el periodo intermedio 3-4 años y en el tardío (321).

Como ya reseñamos en la introducción, la Agencia Española de Medicamentos restringió su uso en 2012 a tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores, este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis

Bifosfonatos

Algunos estudios que evalúan profilaxis temprana con bifosfonatos orales utilizando el etidronato ciclico (2 sem/cada 3 meses) (7, 247) no encontraron beneficio en términos de pérdida ósea o riesgo de fracturas. Henderson encuentra, como vimos en el punto anterior, un efecto profiláctico protector del etidronato en el trasplante pulmonar y cardíaco, cuando se compara con el grupo histórico (sin embargo ocurre pérdida significativa de masa ósea en ambos grupos) (314).

Otros estudios sugieren que los bifosfonatos previenen la pérdida ósea tras el trasplante cardíaco (239, 251, 316, 317). En un estudio abierto, una dosis aislada de palmidronato (60mg), seguida por etidronato cíclico (400mg/dos semanas) cada tres meses y calcitriol oral (0,25µg/día) previenen pérdida ósea en columna lumbar y cuello

femoral y reduce la tasa de fracturas en un grupo de Tx cardiaco comparado con el grupo histórico (317).

Bianda y colaboradores reportan pérdidas de sólo el 1,9% y el 1,4% respectivamente en pacientes(n=14) que reciben pequeñas dosis de palmidronato (0,5 mg/Kg cada 3 meses) y 1000 mg de calcio, mientras que en pacientes(n=12) randomizados con calcitonina nasal (200 UI/ día) y calcitriol 0,25 o 0,50 µg/día, la DMO cae 7,4% en columna lumbar y 6,3% cuello femoral (239).

Shane, como ya hemos comentado en otros puntos de este trabajo, compara pacientes randomizados a 1 año de tratamiento con alendronato (10 mg/día) o calcitriol (0,5 µg/día), todos reciben calcio y vitamina D (945 mg/día y vitamina D 1000UI/día). No se encontraron diferencias entre pérdida ósea e incidencia de fractura entre el grupo de calcitriol y el de alendronato. Pero el grupo de referencia pierde más en columna lumbar y cuello femoral y tiene más fracturas (13,6% vs 3,6 y 6,8% aunque no hay diferencias significativas) (251).

Fahrleitner-Pammer en un reciente estudio con Ibandronato (2mg/IV/cada 3 meses), comparados con placebo, todos los pacientes reciben 500mg de carbonato cálcico y 400UI de vitaminaD, encuentran pérdidas de masa ósea en el grupo control del 25% en columna lumbar y 23% cuello femoral, permaneciendo sin cambios en el grupo de Ibandronato. El 53% de los pacientes del grupo control presentan nuevas fracturas durante el estudio comparada con un 13% en el grupo en tratamiento (245).

8 INMUNOSUPRESORES

En nuestra serie como en la mayoría de los trabajos publicados la dosis media de prednisona, al día, es alta los primeros 6 meses postrasplante, desciende progresivamente pero se mantiene por encima de los 7 mg/día hasta el año. Los glucocorticoides, como ya vimos, reducen la DMO, sobre todo en localizaciones trabeculares, aun en pequeñas dosis (equivalentes a 2,5 /7,5 mg/día de prednisona), asociándose a un marcado incremento del riesgo de fractura (334).

En nuestro estudio el grupo en tratamiento con etidronato ha recibido dosis mayores de prednisona que el grupo de alendronato al inicio del estudio ($p<0,05$), esta diferencia desaparece a los 6 meses. Esto podría explicar en parte las pérdidas significativas que se producen en el grupo en tratamiento con etidronato comparado con alendronato, en los primeros seis meses, en los diferentes niveles estudiados. Esta diferencia en las dosis de GC podría estar en relación al mayor número de episodios de rechazo que se produce en el grupo de etidronato respecto al de alendronato. Como se refleja en el punto IV.2.2.5 de este trabajo. Aunque no hubo diferencias significativas en el n° de pacientes con rechazo entre los 4 grupos ($p=0,1241$), si la hubo en la media de episodios de rechazo con diferencias significativas $p=0.022$ entre el grupo de Etidronato y el de Alendronato. No hubo diferencias entre los grupos en tratamiento activo y el grupo de referencia (calcio y vitamina D).

Kerschman-Schindl K y colaboradores no encuentran relación con la dosis diaria y acumulada de corticoides y la DMO, en pacientes evaluados a 31 ± 25 meses del trasplante (254). Esta relación tampoco se encuentra otras series de trasplantes cardiacos (237, 256, 292), aunque sí en la serie de Shane et al. (4) Shane encuentra una correlación positiva entre la dosis acumulada de prednisona a los tres meses y la pérdida ósea en cuello femoral, dosis diaria de prednisona e incremento de pérdida ósea en la segunda mitad del primer año, grado de supresión de niveles de osteocalcina y temprana pérdida ósea. Relación negativa entre la dosis diaria de prednisona y los niveles de osteocalcina. Rich encuentra relación con dosis acumuladas de GC y CsA correlacionan inversamente con DMO trocanter (298) El reciente trabajo de Dalle Carbonare et al describe una relación inversa entre la dosis media diaria de glucocorticoides y la DMO (257).

La dosis de ciclosporina es también más alta los primeros 6 meses postrasplante Basalmente encontramos diferencias significativas ($p<0,05$), entre el grupo de calcitonina y el grupo de alendronato, que desaparece a los 6 meses.

No hay diferencias significativas en las dosis de Azatioprina entre los grupos de tratamiento, ni con el grupo de referencia.

9 FRACTURAS

9.1 PREVALENCIA E INCIDENCIA DE FRACTURAS.

La prevalencia de fracturas vertebrales en nuestra muestra al inicio del estudio fue del 3,6% (8 pacientes). De estos, dos pacientes (25%) sufrieron fracturas postrasplante en los 24 meses del estudio. Uno pertenecía al grupo de referencia y otro al de etidronato. En la mayoría de estudios publicados no se refleja la prevalencia de fracturas pretrasplante. Shane(1996) describe una prevalencia de fracturas pretransplante del 9%. (243).

En los dos primeros años postrasplante 29 pacientes (13%) de la muestra presentaron nuevas fracturas vertebrales. La incidencia de fracturas en nuestra muestra, en el primer año, fue del 11,7%. El 58,6% se fracturaron en los primeros seis meses y el 89,6% de los pacientes lo hicieron en el primer año. De los 29 pacientes, que se fracturaron en los dos primeros años postrasplante, 9 (31%) sufrieron nuevas fracturas en estos 24 meses. Dos pertenecían al grupo de referencia, cuatro al de calcitonina, dos al de alendronato, y uno al de etidronato.

La incidencia de fracturas en el primer año en nuestra muestra es menor que las reflejadas en los primeros trabajos de Tx cardiaco, en los que los pacientes no recibían tratamiento. Como ya vimos en el capítulo I.2.2.3 de este trabajo, la incidencia de fracturas en el trasplante cardiaco, recogida en las publicaciones, es del 18-53%. Shane encuentra una incidencia del 36%, en el primer año del trasplante, con una afectación predominante de columna, encontrando que el 85% de los pacientes que se fracturan lo hacen en los primeros seis meses (243). En otro estudio europeo, señalan que un tercio de los pacientes tienen fractura al finalizar el tercer año, observando que los pacientes con una T-score por debajo de -1 tienen mayor riesgo de fractura vertebral (5).

En estudios más recientes, en pacientes con tratamiento para prevenir la pérdida de masa ósea, se encuentra una incidencia menor de fractura vertebral que en los anteriores, del 14%-8%, en el primer año postrasplante, equiparable a la de nuestra muestra. (251, 254).

Un trabajo español, que valora la frecuencia de fracturas óseas tras trasplante cardiaco en 443 pacientes, registra un 7,6% de pacientes con fracturas vertebrales, equiparable a la tasa de fracturas que se produce, como veremos en el siguiente punto, en los pacientes de nuestra muestra en tratamiento con alendronato. El 79% de los pacientes de este estudio tenían tratamiento osteoprotector, de ellos el 80,2% estaban en tratamiento con bifosfonatos. Las mujeres postmenopausicas y los pacientes con sobrepeso tuvieron más fracturas (9)

Fahrleitner et al describen, como ya vimos, en el grupo control, una incidencia de fracturas vertebrales en el primer año postrasplante del 53%. El autor cree que esta alta tasa de fracturas, comparada con otros estudios, puede estar en relación a una menor dosis de suplementos de calcio y vitamina D3 en su población (500mg y 400 UI respectivamente) (245).

9.2 INCIDENCIA DE FRACTURAS Y TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO.

La tasa de pacientes que se fractura, durante los 24 meses del estudio, para los grupos de tratamiento activo, es del 6,7% para el grupo en tratamiento con alendronato, 9% para el tratamiento con etidronato y del 16,7% para el de calcitonina. El 15,7% de los pacientes del grupo de referencia se fracturan durante el estudio. No hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de pacientes con nuevas fracturas vertebrales entre los grupos ($p>0,05$). Resultados similares encuentra Shane con una incidencia de fracturas en el primer año del 6,8% en el grupo de referencia y del 13,6% en el control, sin diferencia estadísticamente significativas entre ellos.

La mayoría de los estudios de intervención, al igual que el nuestro, tienen poder inadecuado para detectar el efecto sobre las fracturas. Por este motivo, Stein et al (2011) realizan un metaanálisis para valorar si el tratamiento con bifosfonatos o con análogos de vitamina D, durante el primer año postrasplante de órganos sólidos, reduce el riesgo de fractura. Incluyen 11 estudios de 780 receptores de trasplante cardiaco (134 fracturas) y concluyen que el tratamiento con bifosfonatos o vitamina D reduce el número de sujetos con fractura (OR 0.50 (0.29, 0.83)) e incrementa la densidad mineral ósea en columna lumbar (2,98% (1.31, 4,64)) y en cuello femoral (3,05% (2.16, 3,93)). Examinan separadamente los estudios con bifosfonatos (9 estudios con 625 sujetos) y

describen una reducción del número de sujetos con fractura (OR 0.53 (0.30, 0.91)), aunque no una reducción significativa en fracturas vertebrales (OR 0.34 (0.09, 1.24)). Concluyen tras su revisión que el tratamiento con bifosfonatos, durante el primer año después del trasplante de órganos sólidos, se asocia con una reducción del número de sujetos con fracturas. (340)

9.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON FRACTURAS INCIDENTES.

Los pacientes con fracturas vertebrales, en los dos años postrasplante inmediato, presentan mayor edad y mayor tiempo de evolución de la cardiopatía pretrasplante (tabla IV.71). No encontramos diferencias significativas en el peso, talla e IMC comparando los pacientes con y sin fracturas vertebrales. Teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad cardíaca encontramos que los pacientes con evolución mayor de 5 años presentan una incidencia de fracturas significativamente mayor ($p=0.0025$).

En los pacientes que se fracturaron en los primeros seis meses, la incidencia de fractura es mayor en aquellos que tenían fracturas prevalentes ($p=0.0436$) (tabla IV.73).

Los pacientes que se fracturan durante los 24 meses de nuestro estudio tienen menor DMO en columna lumbar y menor T-score que los que no se fracturan ($p=0.033$; $p=0.018$) (tabla IV.74a).

El porcentaje de pérdida ósea, en los primeros seis meses postrasplante, es mayor en los pacientes con fracturas vertebrales que en los no fracturados, a nivel de trocánter, región intertrocantérea, y fémur total ($p=0.038$; $p=0.035$; $p=0.02$). Estas diferencias se pierden cuando analizamos las pérdidas en los mismos niveles al año. (tabla IV. 76)

No encontramos diferencias en los parámetros analíticos elementales, hormonas calciotropas y factores de remodelado óseo en los pacientes con fractura comparados con los sanos, excepto un incremento significativo de la fosfatasa alcalina basal en los fracturados ($p=0.0001$). Esta diferencia no se encuentra para la fosfatasa alcalina ósea (tabla IV.77 y 78).

No se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con y sin fracturas en las dosis basales y a seis meses de los inmunosupresores valorados, aunque la dosis acumulada de prednisona, a los seis meses, es mayor para los pacientes con fractura (tabla IV.8). Los pacientes con fractura tuvieron mayor número de rechazos que los que no se fracturaron ($p=0,038$; $1,14\pm 1,30$ en el grupo fracturado vs $0,59\pm 0,82$ en el grupo no fracturado).

9.4 FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL POSTRASPLANTE CARDIACO.

En el análisis univariante, realizado para valorar la influencia de las diferentes variables estudiadas en la incidencia de fracturas, encontramos que la edad, el tiempo de evolución de la cardiopatía, la DMO lumbar, la T-score lumbar y el incremento en los primeros seis meses del Tx de la densidad mineral ósea en cadera total, región trocantérea e intertrocantérea influyen en el riesgo de fractura (tabla IV.82).

Por cada 5 años que incrementa la edad, el riesgo de fractura se incrementa en un 47%, Por cada año de evolución de la enfermedad cardiaca, el riesgo incrementa un 9%.

En relación a los parámetros densitométricos, por cada $0,1\text{gr}/\text{cm}^2$ de incremento, de masa ósea en columna lumbar, el riesgo de sufrir fractura disminuye un 26%. Por cada desviación estándar que incrementa la T-score en columna lumbar, el riesgo de fractura disminuye un 33%. Por cada 3% que incrementa la DMO en fémur total, el riesgo de sufrir fractura disminuye un 25%. La misma tendencia presenta el incremento del 3% en la DMO, los primeros seis meses, en trocánter e intertrocantérea con disminución del riesgo de fractura del 18% y 25% respectivamente.

En el mismo análisis, ajustado por tratamiento, se mantiene la asociación con las mismas variables, desapareciendo la relación entre fractura prevalente y riesgo de nueva fractura (Tabla IV. 83)

No encontramos relación con los niveles basales de las hormonas calciotropas, los marcadores de formación y de resorción y el riesgo de fractura. Tampoco se ha

encontrado ninguna relación entre el riesgo de fractura y los porcentajes de cambios de los marcadores de resorción, ni de las hormonas calciotropas, en estos primeros seis meses postrasplante. Sí encontramos relación con el incremento de los marcadores de formación en los primeros seis meses y el riesgo de fractura. Incrementos del 3% en la fosfatasa alcalina ósea, en los primeros seis meses, incrementan el riesgo de fractura un 1,5%, e incrementos del 3% de la osteocalcina en los primeros seis meses aumentan el riesgo de fractura un 1%. También encontramos que por cada 38 unidades que incremente la F alcalina basal, el riesgo de fractura incrementa un 36%. Estas mismas relaciones se encuentran cuando ajustamos el análisis por tratamiento, desapareciendo la relación entre el incremento de osteocalcina y el riesgo de fractura (Tabla IV. 83).

En los trabajos publicados hay indicios de que el aumento de los marcadores bioquímicos del recambio óseo y la disminución de la DMO son factores predictivos independientes del riesgo de fractura en pacientes osteoporóticos y dicho riesgo se multiplica cuando ambos están presentes. Sin embargo, otros estudios no han logrado demostrar una asociación entre las concentraciones basales de marcadores bioquímicos y el ulterior riesgo de fracturas, y no está claro si esto se debe al tipo de marcador, a las diferencias en los métodos de análisis o a otros factores (181).

Respecto a los fármacos inmunosupresores, tras ajustar por tratamiento, encontramos incremento del riesgo de fractura del 2,6% por cada 100 mg que aumente la dosis de corticoides acumulados en los primeros seis meses y un incremento del 24% del riesgo de fractura por cada incremento de 5 mg de prednisona/día en los 6 primeros meses de trasplante. Encontramos, también tras ajustar por tratamiento, que el rechazo incrementa el riesgo de fractura en un 62%, lo que puede estar en relación con el incremento de dosis de GC en estos pacientes (Tabla IV. 83)

Van Staa et al encuentran que los efectos esqueléticos adversos de los corticosteroides orales se manifiestan rápidamente y están relacionados con la dosis diaria. Los pacientes con altas dosis diarias mayores de 7,5 mg/día presentan un incremento significativo del riesgo de fracturas vertebrales (RR=2.83, 95% CI 2.35-2.40), comparados con los que usan corticoides orales a dosis menores (<2,5 mg/día). El nivel de exposición anterior a los corticosteroides orales no era en este estudio un fuerte determinante del riesgo de fractura (334) Por lo tanto, las medidas preventivas contra la

osteoporosis inducida por corticosteroides se deben instituir tan pronto después del comienzo de la terapia con glucocorticoides como sea posible.

Como señala Weinstein et al. en los pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, la pérdida de densidad mineral ósea es bifásica; se produce rápidamente (de 6 a 12% de pérdida) en el primer año y más lentamente (aproximadamente el 3% de pérdida anual) a partir de entonces. Sin embargo, el riesgo de fractura intensifica hasta en un 75% dentro de los primeros 3 meses después del inicio de la terapia, normalmente antes de que haya una disminución sustancial en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que hay efectos adversos de los glucocorticoides sobre el hueso que no son capturados por densitometría (106). En nuestro trabajo el 34% de los pacientes que se fracturan a los dos años lo hacen en los tres primeros meses. El 100% de los pacientes en tratamiento con alendronato que se fracturan en nuestro estudio lo hacen en los tres primeros meses postrasplante, probablemente tiempo insuficiente para valorar la eficacia antifractura del fármaco.

Como ya comentamos en la introducción de este trabajo (I. 2.2.1), la tendencia actual con protocolos libres de esteroides para los pacientes con osteoporosis severa, o la de retirada temprana de esteroides (entre 6 y 12 meses) que puede ser alcanzada con éxito en el 50-80%, puede minimizar las consecuencias de la inmunosupresión en estos pacientes. Una revisión de la literatura realizada recientemente, recoge en sus conclusiones un riesgo ligeramente menor de pérdida ósea, aunque pocos trabajos recogidos en esta revisión reseñan las consecuencias de la retirada de esteroides en la densidad de masa ósea o en la incidencia de fracturas (259). Yong et al señalan con esta estrategia de retirada precoz de esteroides, junto a la profilaxis con alendronato, una significativa mayor masa ósea (medida a tres años del trasplante) y una tendencia menor de osteoporosis (335). Yamani et al encuentran, en una reducida población de trasplantados cardíacos, menor pérdida ósea en los pacientes con régimen libre de esteroides (336). En retiradas tardías después de 6 meses, Opelz G y cols no identifican diferencias significativas en cuanto a osteoporosis en la muestra global, aunque describe menor osteoporosis en aquellos pacientes con retiradas de esteroides en el primer año (337).

Diferentes autores afirman que no es posible predecir el riesgo individual de fractura, ya que las fracturas ocurren en pacientes con DMO normal (235, 334). Höfle y colab. muestran en el postrasplante tardío (4.4 ± 2.5 años), fracturas en el 48.2% de los pacientes, el 20% de los pacientes con DMO normal tienen fracturas en este estudio (1 de 5), el 50% de los osteopénicos (7 de 14), y el 60% de los osteoporóticos (5 de 8). La DMO en cadera (triángulo de Ward's es menor en los pacientes con fx vertebral.(338).

Shane, estudia la historia natural y los predictores de fractura durante el primer año postrasplante. Refiere que no se han identificado factores pretrasplante que predigan el riesgo individual de fracturas. Los más potentes factores de riesgo descritos son: mujer, edad tiende a asociarse en la mujer. En ambos sexos la DMO de cuello femoral se relaciona con Fx vertebrales. (243)

Leiding et al en un estudio realizado para valorar la frecuencia y predictores de fractura después de trasplante hepático o cardíaco, encuentra, coincidiendo con los datos de nuestro estudio, un incremento del riesgo de fractura con la edad (5 años) en el momento del trasplante. La media de la DMO pretrasplante fue también menor en el grupo de trasplante cardíaco con fracturas. Pacientes con T-score por debajo de 1 DS tienen el triple riesgo de fractura que los que están por encima de este valor. A diferencia de nuestro trabajo, no encuentra relación entre los inmunosupresores y el riesgo de fractura (5)

Como vimos en la tabla IV. 85 en el modelo de regresión de Cox multivariable, las variables que de forma independiente predicen una mayor tasa de fracturas fueron: no estar en el grupo en tratamiento con bifosfonatos, la dosis acumulada de prednisona a los seis meses del trasplante, la T-score basal, los años de evolución de la cardiopatía previa al TX y la edad. En el trabajo de Leiding los únicos predictores en el análisis multivariante fueron la edad y la DMO lumbar.

En relación a nuestros hallazgos y coincidiendo con otros estudios, dada la alta prevalencia de baja masa ósea pretrasplante (66% en nuestra población), destaca la importancia de descartar causas secundarias de osteoporosis y su corrección previa al trasplante.

Observada la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en nuestra muestra, el 92,67% de los pacientes presentan niveles insuficientes de vitamina D3 (<30ng/ml), se justifica el tratamiento precoz con calcio y vitamina D, este último a las dosis necesarias para mantener niveles de 25-OH vitamina D por encima de 30ng/ml. (328).

La programación de ejercicio regular en estos pacientes, con entrenamiento de potenciación y con carga, es eficaz como se ha descrito en diferentes trabajos, asociado o no a antirresortivos (324-327). Nuestros pacientes realizaron el programa de rehabilitación descrito en el apartado III.2

Es de suponer que la tendencia actual de protocolos libres de esteroides, para pacientes seleccionados, y los protocolos de retirada temprana (3-6 meses) o tardía (6-12 meses) en el resto de pacientes transplantados (con un éxito del 50-80%, mayor en la tardía) (259), cambiarán el escenario actual, en cuanto a las alteraciones metabólicas óseas. Pero, dado que la mayor tasa de fracturas se produce en los primeros meses postransplante, más del 80% en el primer año, sigue siendo necesario la evaluación de los pacientes candidatos a trasplante y su tratamiento pretransplante o inmediato postransplante.

Limitaciones de nuestro estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera es el limitado número de pacientes similar a otros estudios (245, 247, 251, 313, 314,339). Segunda, el tratamiento antiresortivo no ha sido ciego y no hubo grupo de control. Tercero, se ha observado, con frecuencia, hipogonadismo transitorio en los pacientes receptores de trasplante cardiaco. Nosotros no medimos el estado gonadal en estos pacientes. Son frecuentes los niveles bajos de testosterona después del trasplante, resolviéndose a los seis meses en la mayoría de los pacientes (322). En referencia a este último punto, el hipogonadismo es frecuente en los pacientes transplantados en relación, como ya vimos, con la propia enfermedad cardiaca crónica, y el efecto, tanto de los GC como de la CsA, en la supresión del eje hipotalamo-hipofisario-gonadal. Aunque estudios actuales sugieren que la CsA, a la dosis usada comúnmente en el trasplante, no afecta negativamente la función gonadal, los niveles de testosterona caen inmediatamente tras el trasplante y parece que se normaliza a los 6-12 meses (322). Stief J y colaboradores encuentran en

su serie un 24% de pacientes hipogonadales, estos pacientes presentan menor DMO, significativa, respecto a los eugonadales. Pero a pesar del tratamiento con testosterona, no encuentran incremento en DMO al año y dos años, respecto al grupo normogonadal (323). Fleischer no encuentran en el análisis de regresión múltiple relación entre la tasa de pérdida ósea y los niveles de testosterona total o libre en suero en el primer año. Höfle (338) no encuentra diferencia en la prevalencia de fracturas

VI. CONCLUSIONES.

- La mayor tasa de pérdida ósea en los pacientes receptores de trasplante cardíaco se produce en los primeros seis meses postrasplante en todos los niveles, estabilizándose entre los seis meses y el año en columna lumbar, con recuperación posterior. La pérdida en cuello femoral continúa hasta los dos años. Esta tendencia evolutiva es igual para ambos sexos.
- En los primeros meses postrasplante cardíaco, existe un desacoplamiento del remodelado óseo con una disminución de los marcadores de formación (osteocalcina) y un incremento de los marcadores de resorción. La osteocalcina incrementa por encima de valores normales entre los seis meses y el año y los marcadores de resorción disminuyen, aunque permanecen por encima del rango de normalidad a los 24 meses.
- El déficit de vitamina D tiene una alta prevalencia (71,2%) en los pacientes en espera de trasplante cardíaco. El tratamiento con calcio y vitamina D, a las dosis que hemos utilizado, normaliza estos niveles a los seis meses del trasplante.
- El tratamiento con alendronato, a dosis de 10mg/día o equivalente, en pacientes trasplantados cardíacos, se asocia con incremento significativo en la densidad mineral ósea en columna lumbar, menor pérdida de masa ósea en cadera y disminuye el remodelado óseo en la fase postrasplante temprana.
- No encontramos diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, ni con el grupo de referencia, en la tasa de los pacientes que sufren fracturas vertebrales en los dos años del estudio ($p>0,05$), aunque el grupo con alendronato presenta menor incidencia que el resto y los pacientes que se fracturan lo hacen en fases más tempranas (primeros tres meses).

- La edad, el tiempo de evolución de la cardiopatía, el incremento de la fosfatasa alcalina ósea en los primeros seis meses postrasplante, la dosis de corticoides acumulados a los seis meses, la dosis prednisona/día a los seis meses y los episodios de rechazo incrementan el riesgo de fractura.
- La mayor tasa de fracturas, independientemente del tratamiento, se produce en el primer año de trasplante.
- La densidad mineral ósea lumbar, la T-score lumbar y el incremento de masa ósea en cadera total, región trocantérea e intertrocantérea, en los primeros seis meses del trasplante, son factores protectores de fractura vertebral.
- Las variables que de forma independiente predicen una mayor tasa de fracturas fueron: no estar en el grupo en tratamiento con bifosfonatos, la dosis acumulada de prednisona a los seis meses del trasplante, la T-score basal, los años de evolución de la cardiopatía previa al trasplante y la edad.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):951-64.
2. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-Transplantation Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36: 937–963
3. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Custódio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):484-92.
4. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(5):1497-1506.
5. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose Ch, OttoG, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357(9253):342-347.
6. Fratianni CM. Osteoporosis in Solid Organ Transplantation Overview of treatment. Updated:sep 3, 2013)
7. Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil Fraguas L et al. Calcitonin, editronate and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int*.1997; 60:155–159
8. García Delgado I, Gil Fraguas L, Robles E, Martínez G, Hawkins F.Clinical factors associated with bone mass loss previous cardiac transplantation. *Med Clin (Barc)*. 2000 May 27;114(20):761-4.
9. Luances MG, Crespo MG, Paniagua MJ, Garcia J, Marzoa R, Piñon E, Gursak G, Rios R, Naya C, AlonsoJJ, Castro A. Bone fractures after cardiac transplantation. . *Transplant Proc* 2007; 39:2393-2396.
10. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94(6):646-650.
11. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285(6):785-795.
12. Manolagas SC. Pathogenesis of osteoporosis. 2014. Up To Date.
13. Rubin Cd. Emergin Concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:1049-56

14. Bouxsein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19:897-911
15. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: World Health Organisation, 1994.
16. Ammann P, Rizzoli R. Bone strenght and its determinants. *Osteoporosis Int* 2003; 14 (suppl 3):13-18.
17. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; 111(5):355-361.
18. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341(8837):72-75.
19. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Thirteenth annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. San Diego, California, August 24-28, 1991. Program and abstracts. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 1:S300.
20. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(2):90-94.
21. Melton LJ, III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10(2):175-177.
22. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL. Prevalence of low femoral bone density in older U.S adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12(11): 1761-1787.
23. Diaz CM, Carrasco de la Pena JL, Honorato PJ, Perez CR, Rapado A, Ruiz M, I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7(1):59-64.
24. Diaz CM, Moro MJ. Prevalencia de osteoporosis densitométrica en la población española. 8ª Monografía del Fondo Editorial FHOEMO. Actualización de osteoporosis. 2001: 3-11.
25. Melton LJ, III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8(10):1227-1233.
26. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7):1010-1018.
27. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ, III. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991; 6(3):207-215.

28. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S et al. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int* 1993; 3(3):138-147.
29. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001; 12(2):85-90.
30. Badía X, Díez-Pérez A, Alvarez-Sanz C, Díaz-López B, Díaz-Curiel M, Guillén F, González-Macías J, Spanish GRECO Study Group. Measuring quality of life in women with vertebral fractures due to osteoporosis: a comparison of the OQLQ and QUALEFFO. *Qual Life Res* 2001; 10(4):307-317.
31. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114(11):919-923.
32. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3 Suppl 3:S131-9.
33. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11(2):150-159.
34. Massey HM, Flanagan AM. Human osteoclasts derive from CD14-positive monocytes. *Br J Haematol* 1999; 106(1):167-170.
35. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6323-31.
36. Neyro Bilbao JL, Cano Sanchez A, Palacios Gil-Antuñano S. *Rev Osteoporosis Metb Miner* 2011. 3;2:105-112
37. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332(5):305-311.
38. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem* 1994; 55(3):273-286.
39. Raisz L G .Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. 2003. ver 11.2. Up To Date.
40. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188(5):997-1001.

41. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89(2):309-319.
42. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139(3):1329-1337.
43. McKee MD, Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth, and osseointegrated implants: ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover, and repair. *Microsc Res Tech* 1996; 33(2):141-164.
44. Paddock C, Youngs T, Eriksen E, Boyce R. Validation of wall thickness estimates obtained with polarized light microscopy using multiple fluorochrome labels: correlation with erosion depth estimates obtained by lamellar counting. *Bone* 1995; 16(3):381-383.
45. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1989; 4(2):137-141.
46. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
47. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14(6):690-709.
48. Pacifici, R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1043.
49. Eriksen, RF, Langdahl, B, Vesterby, A, et al. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:121
50. Raisz, LG, Wiita, B, Artis, A, et al. Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:37.
51. Jodar Gimeno, E, Munoz-Torres, M, Escobar-Jimenez, F, et al. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism: role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1997; 61:370.
52. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; 11: 905-913.
53. Uitterlinden AG, Pols HAP. Genética de la osteoporosis. In: Jarpyo, editor. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. 2004: 49-54.

54. Chapuy MC, Chavassieux P, Meunier PJ. Los mecanismos de la pérdida ósea. In: Glosa Ed, editor. Osteoporosis. Prevención y tratamiento. 2000: 81-89.
55. Díaz Curiel M, Moro Alvarez MJ La osteoporosis en varón. Tratamiento. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 2): S24-S31
56. Meunier PJ, Sellami S, Briancon D. Hipological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis. In: DeLuca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parffit AM, editors. Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and treatment. Baltimore: 1990: 293-301.
57. Mosekilde L, Mosekilde L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biomechanical competence in normal individuals. Bone 1990; 11(2):67-73.
58. Seeman E. Advances in the study of osteoporosis in men. In: Meunier PJ, editor. Osteoporosis, diagnosis and management. Londres: 1998: 211-232.
59. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. Boston: Academic Press, 1995: 745-784.
60. Tobin JD, Fox KM, Cejku ML. Bone density Changes in normal men: a 4-19 year longitudinal study. J Bone Miner Res 1993; 8 Suppl 1(15th annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Tampa, Florida, September 18-22, 1993. Abstracts):S1-406.
61. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332(12):767-773.
62. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R, et al; Investigadores del proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de mujeres osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. MedClin (Barc). 2004;123-85-9
63. Sosa Henríquez M, Osteoporosis: Factores de riesgo, clasificación y clínica. En: Rapado Erratzi A, Díaz Curiel M, editores. Manual práctico de osteoporosis en Atención Primaria. Madrid: Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas óseas (FHOEMO);1996.p35-44.
64. Fink K, Clark B. Screening for osteoporosis in postmenopausal woman. Am Fam Physician. 2004;69:139-140.
65. Carranza-Lira S, Rosas M, Murillo A, Martinez N, Santos J. Osteoporosis en postmenopausal women (Mexico City):1. Risk Factors. Int J Fertil Womens Med 2002;47:22-5.
66. Gass M, Dawson-Hughes B. Preventing Osteoporosis-related fractures: an overview. Am J Med. 2006;119 4 Suppl 1:S3-11.

67. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston Jr CC. Predictors of bone mass in perimenopausal women: A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med*, 1990;112:96-101
68. Sosa Henríquez M, Díez Pérez A. Osteoporosis. Concepto. Etiopatogenia. Clínica. *Medicine*. 2006;Extr1:8-14.
69. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica: guía de práctica clínica 2002. www.seiomm.org.
70. Risk assessment. Physicia's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation (NOF) 2003.
71. Jodar E, Gomez de Tejada M.J. Protocolo de aplicación de las escalas de riesgo para la osteoporosis. *Medicine*. 2006; Extr1:45-8.
72. Slemenda CW, Cristian JC, Redd T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC, Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992;117(4):286-291
73. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287.
74. Spector TD, Keen RW, Arden NK, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone density: a UK twin study. *Br Med J* 1995;310:1357-1360.
75. Yamagata Z, Miymaura T, Iijim S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in Healthy Japanese women. *Lancet* 1994; 344:1027.
76. Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Huges B. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:985-990.
77. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman DA. Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphism? *J Bone Miner Res* 1998;13:363-370.
78. Ferrari S, Rizzoli R, Mnen D, Slosman DA. Bonjour JP. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and the bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Miner Res* 1998;13:925-930.
79. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, et al. The BSMi vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism(bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Mine Res* 1997;12:1049-1057.
80. Sainz J. Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal girls. *N Engl j Med* 1997;337:77-82.

81. Sainz J, Van Tornout JM, Sayre J, Kaufman F, Gilsanz V. Association of collagen type I $\alpha 1$ gene polymorphism with bone density in early childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:853-855.
82. Gunnes M, Berg JP, Hasle J, Lehmann EH. Lack of relationship between vitamin D receptor genotype and forearm bone gain in healthy children, adolescents, and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:851-855.
83. Need AG, Horowitz M, Stiliano A, Scopacasa F, Morris HA, Chatterton BE. Vitamin D receptor genotypes are related to bone size and bone density in men. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:793-796.
84. Francis RM, Harrington F, Turner, Papiha SS, Datta HK. Vitamin D receptor gene polymorphism in men and its effect on bone density and calcium absorption. *Clin Endocrinol* 1997;46:83-86.
85. Utterlinden AG, Ralston sh, Brandi ML, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2006;145:256-264.
86. Bandrés E, Pombo I, Gonzalez-Huarriz M, Rebollo A, Lopez G, Garcia-foncillas J. Association between bone mineral density and polymorphisms of the VDR, ER α , COL1A1 and CTR genes in Spanish postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:312-321
87. Nguyen T, Kelly PJ, Morrison N, Sambrook PN, Eisman JA. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994;344:1580-1581.
88. Rizzoli R, Bonjour J-P, Ferrari SL. 2001 Osteoporosis, genetics and hormones. *J Molecul Endocrinol* 2001; 26:79-94.
89. Beck TJ, Oreskovic TL, Stone KL, Ruff CB, Ensrud K, Nevitt MC, Gwennant hk, Cummings SR. Structural adaptation changing skeletal load in the progression toward hip fragility: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2001;16:1108-1119.
90. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36
91. Black D, Palermo L, Bauer D. How well does bone mass predict long-term risk of the hip fracture? *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl 2):s59
92. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002; 288: 1889-1897.
93. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AH, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-2822.

94. Hernández JL. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Riancho Moral JA, González Macías. Jarpay Editores, SA. Madrid. 2004;25:133-138.
95. Riggs BL, Melton LJ. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75: 899-901.
96. Riggs BL, Melton LJ. Clinical Review8.: Clinical Heterogeneity of osteoporosis: implications for preventive therapy. *J Clinical Endocrinol Metab*. 1990. May; 70 (5) 1229-32. Review.
97. Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An. Sist. Sanit. Navarr* 2003;26(Supl 3):29-52.
98. Berg HE, Eiken O, Miklavic L, Mekjavic IB. Hip, thigh and calf muscle atrophy and bone loss after 5 weeks bed rest inactivity. *J Appl Physiol*. 2007;FEB 99(3):283-289
99. LeBlanc A, Marsh C, Evans H, Johnson P, Schneider V, Jhingan S. Bone and muscle atrophy with suspension on the rat. *J Appl Physiol* 1985;58:1669-1675
100. Dalsky GP, Stocke KS, Ehani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge sj JR. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988;108:824-828.
101. Srinivasan S, Weimer DA, Agans SC, Bain SD, Gross TS. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res* 2002;17:1613-1620.
102. Feskanich D, Willett W, Golditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-2306.
103. Sambrook PN. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Primer, 2006;6:296-302
104. Rueggsegger P, Medici TC, Anlinker M 1983. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983 25:615-620.
105. Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi J. A meta-analysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1148-1157.
106. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 7;365(1):62-70
107. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.

108. Rosen HN. Glucocorticoid and osteoporosis: Pathogenesis and clinical features. Version. 15.3 2008. Up To Date.
109. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000 15:993–1000.
110. Kanis JS, Johansson H, Oden A, Eet al . A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893
111. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. 2001. *J Bone Miner Res* 16:97–103.
112. Hofbauer L, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. 1999 Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382–89.
113. Rubin MR, Bilzekian JP 2002 The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis—a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4033–4041.
114. Hawkins F; Lopez; Jodar E; Martinez G; Enfermedad Ósea Postrasplante. *REEMO.* 1998;3:75-79.
115. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990 112:352-364.
116. Adachi J, Bensen W, Hodsman AB. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:375-384
117. Saag K, Emkey R, Schnitzler TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
118. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M. Risendronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group study. *Arthritis Reum* 1999;42:2309-2318.
119. Mankin HJ. Nontraumatic osteonecrosis of bone. *N Engl J Med* 1992;326:1473–1478.
120. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85:2907–2912.

121. Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology* 2005;44:456–460.
122. Resnick D, Sartorius D. Quantitative bone mineral analysis. En: Resnick D, editor. *Bone and joint imaging*. 2ªed. Philadelphia: WB Saunders. 1996:154-64.
123. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) Guía de práctica clínica sobre osteoporosis posmenopáusica, Osteoporosis inducida por Glucocorticoides y del varón. 2006. Versión resumida
124. Resnick D. Osteoporosis. En Resnick D, editor. *Bone and joint imaging*. 2ªed. Philadelphia: WB Saunders. 1996:491-510.
125. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
126. Bauer JS, Link TM, Burghardt A, Henning TD, Mueller D, Majumdar S, Prevrhal S. Analysis of trabecular bone structure with multidetector spiral computed tomography in a simulated soft-tissue environment. *Calcif Tissue Int*. 2007 Jun;80(6):366-73. Epub 2007 May 23.
127. Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, et al. Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution X magnetic resonance imaging of trabecular bone. *Inves Radiol*. 2003;38:269-80.
128. Del Río L. En: *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*. Riancho Moral JA, Gonzalez Macías JG. Ed Jarpay SA. 2004;16:83-88.
129. Pouilles JM, Collard P, Tremollieres F, Frayssinet P, Railhac JJ; Cahuzac JP, Autebage A, Ribot C. Accuracy and precision of in vivo bone mineral measurements in sheep using dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000; 66(1): 70-73.
130. Ramirez Escobar MA. Diagnostico por imagen de la osteoporosis. En *Osteoporosis: Guía de diagnóstico por imagen*. Scientific communication management, Elsevier. 2006;VI: 57-74).
131. Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:267-88.)
132. Marshall D, Johanell O, Bedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-9.

133. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, Eximan JA, Fujiwara S, et al. The use of multiples sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2006;17:527-34.
134. Sornay-Rendu E, Muñoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1929-1935
135. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral neck bone loss predicts fracture risk independent of baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:1195-201.
136. Binkley N, Bilezikian, JP, Kendler, DL, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9:4-14.
137. Faulkner KG, Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk?. *J Bone Miner Res.* 2000;15:183-7). Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk?. *J Bone Miner Res.* 2000;15:183-7
138. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med.* 2006;119 4 Suppl I:S25-31.)
139. Stepan JJ, Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 2000;11 Suppl 6:6:S45-54.
140. Granero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1531-1538.
141. Sornay-Rendu E, Muñoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9
142. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al, Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1250-1258.
143. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel. *J Clin Densitom.* Fall 1999;2:323-324.
144. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? *Am J Med* 2006;119 4 Suppl I:S25-31.
145. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel J, Stepan J, for the comité of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17;

146. Srivastava AK, Vliet EL, Lewiecki EM, Maricic M, Abdelmalek A, Gluck O, et al. Clinical use of serum and urine bone markers in the management of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21:1015-26.
147. Hillen NR. (Bone physiology and biochemical markers of bone turnover. Up To Date. Version 15.3. 2008
148. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3 Suppl 3:S131-9
149. De la Piedra, Rapado A. Nuevos marcadores de resorción ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1994; 3:58-64.
150. Fledelius C, Johnson AH, Cloos PAC, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. *J Biol Chem* 1997; 272: 9755-9763).
151. Rosen HN, Dresner-Pollak, R, Moses, AC, et al. Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 1994; 54:26
152. Álvarez L, Peris P. Marcadores del remodelado óseo. En: Manual práctico de Osteoporosis y enfermedades del Metabolismo Mineral. Riancho JA; Gonzalez – Macías J. Ed Jarpyo. 2004; cap 13:65-69.
153. Courteix D, Jaffré C, Lespessailles E, Benhamou L. Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Int J Sports Med.* 2005 Jun;26(5):332-8.
154. Linden C, Ahlborg HG, Besjakov J, Gardsell P, Karlsson MK. A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study. *J Bone Miner Res.* 2006 Jun;21(6):829-35.
155. Kemmler W, Engelke K, von Stengel S, Weineck J, Lauber D, Kalender WA. Long-term four-year exercise has a positive effect on menopausal risk factors: the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study. *J Strength Cond Res.* 2007 Feb;21(1):232-9.
156. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Ejercicios para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

157. Engelke K, Kemmler W, Lauber D, Beeskow C, Pintag R, Kalender WA. Exercise maintains bone density at spine and hip EFOPS: a 3-year longitudinal study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2006 Jan;17(1):133-42. Epub 2005 Aug 12.
158. Kemmler W, von Stengel S, Weineck J, Lauber D, Kalender W, Engelke K. Exercise effects on menopausal risk factors of early postmenopausal women: 3yr Erlangen fitness osteoporosis prevention study results. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;Feb;37(2):194-203.
159. Valdimarsson O, Alborg HG, D ppe H, Nyquist F, Karlsson M. Reduced training is associated with increased loss of BMD. *J Bone Miner Res.* 2005 Jun;20(6):906-12. Epub 2005 Jan 18.
160. Gustavsson A, Olsson T, Nordström P. Rapid loss of bone mineral density of the femoral neck after cessation of ice hockey training: a 6-year longitudinal study in males. *J Bone Miner Res.* 2003 Nov;18(11):1964-9.
161. National Guideline Clernghouse. Osteoporosis: prevention and treatment. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2005 Jul. 13 p.
162. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116:634.
163. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):745-50.
164. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669.
165. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621.
166. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330:1003.
167. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2257.

168. Tang BM, 2Eslick, GD, Nowson, C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657
169. Boonen S, Lips, P, Bouillon, R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415.
170. Avenell A, Gillespie, WJ, Gillespie, LD, O'Connell, DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000227.
171. González-Macías J GN, Gómez C, del Río L, Muñoz M, Delgado M et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. *Rev Clin Esp.* 2008; 208 Supl 1:1-24.
172. Buckley, LM, Leib, ES, Cartularo, KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996; 125:961.
173. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcio y vitamina D para la osteoporosis inducida por corticosteroides (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
174. Sambrook, P, Birmingham, J, Kelly, P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328:1747.
175. Richy, F, Ethgen, O, Bruyere, O, Reginster, JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004;15:301.
176. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD000227. DOI:10.1002/14651858.
177. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):459-68.

178. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2816-22. Epub 2005 Feb 22.
179. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41.
180. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):326-39.
181. Epstein S. The roles of bone mineral density, bone turnover, and other properties in reducing fracture risk during antiresorptive therapy. *Mayo Clin Proc.* 2005 Mar;80(3):379-88.
182. Granney A, Guyanatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C, Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta- analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, IX: summary of meta- analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002;23:570-578.
183. Wehren LE, Hosking D, Hochberg MC. Putting evidence-based medicine into clinical practice: comparing anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:525-531.
184. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2001;12:922-930.
185. Hochberg MC, Greenspan S, Waasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1586-1592.
186. Delmas PD. Different effects of antiresorptive therapies on vertebral and non vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;30:14-17.
187. Levis S, Quandt SA, Thompson D, et al, FIT Research Group. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:409-415.

188. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al, Fosamax International Trial Study Group. Multinational, placebo controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int*. 1999;9:461-468.
189. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl Med*. 1990;322:1265-71.
190. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bifosfonatos para el tratamiento de la Osteoporosis inducida por corticoides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
191. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4118-24.
192. Rizzoli, R, Greenspan, SL, Bone G, 3rd, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988.
193. Cummings, SR, Black, DM, Thompson, DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077.
194. Bauer D, Santora A, Hochberg M, Melton M, Ross P. Alendronate reduces fracture risk in lowest bone turnover group (abstract). *Bone* 2004;34(suppl 1):S92. Abstract 77.
195. Parfitt AM. What is the normal rate of bone remodeling?. *Bone* 2004;35:1-3.
196. Ravn, P, Weiss, SR, Rodriguez-Portales, JA, McClung, MR. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1492.
197. McClung, MR, Wasnich, RD, Hosking, DJ, et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4879.
198. Saag, KG, Emkey, R, Schnitzer, TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339:292.
199. Adachi, JD, Saag, KG, Delmas, PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202.

200. Rosen H N, Saag KG .Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Up To Date 2014
201. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, ET AL . Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-610.
202. Reginster, J, Minne, HW, Sorensen, OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83.
203. Cranney, A, Tugwell, P, Adachi, J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:517.
204. Heaney, RP, Zizic, TM, Fogelman, I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13:501.
205. Bonnick, S, Saag, KG, Kiel, DP, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2631.
206. Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, Baylink DJ, Emkey R, Harris ST, Wasnich RD, Watts NB, Schimmer RC, Recker RR. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin.* 2005 Mar;21(3):391-401.
207. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
208. Siris e, Adachi JD, Lu Y, Fuerst T, Crans GG, Wong M , et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Osteoporosis Int* 2002;13:90713
209. Overgaard, K, Agnusdei, D, Hansen, MA, et al. Dose-response bioactivity and bioavailability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:344.
210. Chesnut, CH, Silverman, S, Andriano, K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267.

-
211. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001983.
212. Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1783.
213. Figuera AD. [The history of the heart transplant in Spain]. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 Suppl 7:7-10.
214. Almenar Bonet L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XIV Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2002) *Revista Española de Cardiología*. 2003;56 (12): 1210–1217
215. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17):1527-1560.
216. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(1):21-31.
217. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92(12):3593-3612.
218. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report--2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23(7):796-803.
219. Miller LW, Wolford T, McBride LR, Peigh P, Pennington DG. Successful withdrawal of corticosteroids in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11(2 Pt 2):431-434.
220. Barr ML, Sanchez JA, Seche LA, Schulman LL, Smith CR, Rose EA. Anti-CD3 monoclonal antibody induction therapy. Immunological equivalency with triple-drug therapy in heart transplantation. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl):IV291-IV294.

221. Taylor DO. The use of tacrolimus and mycophenolate mofetil after cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12(2):161-165.
222. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, Ventura HO, Mohanty PK et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(3):355-366.
223. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990; 9(6):587-593.
224. Hosenpud JD, Norman DJ, Pantely GA. Low-dose oral prednisone in the treatment of acute cardiac allograft rejection not associated with hemodynamic compromise. *J Heart Transplant* 1990; 9(3 Pt 2):292-296.
225. Miller LW. Treatment of cardiac allograft rejection with intravenous corticosteroids. *J Heart Transplant* 1990; 9(3 Pt 2):283-287.
226. Deeb GM, Bolling SF, Steimle CN, Dawe JE, McKay AL, Richardson AM. A randomized prospective comparison of MALG with OKT3 for rescue therapy of acute myocardial rejection. *Transplantation* 1991; 51(1):180-183.
227. Olsen SL, Wagoner LE, Hammond EH, Taylor DO, Yowell RL, Ensley RD et al. Vascular rejection in heart transplantation: clinical correlation, treatment options, and future considerations. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(2):S135-S142.
228. Shane E, Mancini D, Aaronson K et al. Bone mass, vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med.* 1997; 103:197-207
229. Pisani B, Mullen GM. Prevention of osteoporosis in cardiac transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:160-164.
230. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin EndocrinolMetab* 2005;90(4):2456-65.
231. Chauhan V, M, Ranganna KM, Chauhan N, Vaid M, Kelepouris E. Bone disease in Organ Transplant Patients: Pathogenesis and Management. *Postgraduate Medicine.* 2012 May; 124 (3): 80-90

232. Epstein S, Shane E, Bilezikian P. Organ transplantation and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology*, 1995; 7:255-261.
233. Epstein S Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Miner Res*, 1996;11:1-7
234. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after Organ Transplantation. *Am J Med*. 1998;104:459-469.
235. Shane E, Rivas M, Silverg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilzikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med*. 1993; 94: 257-264.
236. Rozenberg S, Oberlin F, Dorent R, et al. Study of bone mineral density after cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27: 1692-1693
237. Thiebaud D, Krieg MA, Guillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P 1996. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996;26: 549-55
238. Negri AL, Perrone S, Gallo R, Bogado C, Zanchetta JR 1996. Osteoporosis following heart transplantation. *Transplant Proc* 28: 3321-24
239. Bianda T, Linka A, Junga G, Brunner H, Steinert H, Kiowski W, Schmid C. 2000 Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of Calcitriol with calcitonin and Pamidronate .
240. Cohen A, Addonizio LJ, Lamour JM, et al. Osteoporosis in adult survivors of adolescent cardiac transplantation may be related to hyperparathyroidism, mild renal insufficiency, and increased bone turnover. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(6):696-702.
241. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, et al. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation—a population based study. *Clin Transplant*. 2010;24:E145.
242. Wang TK1, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients—a longitudinal study. *Transplant Proc*. 2013 Jul Aug;45(6):2357-65
243. Shane E, Rivas M, Staron RB, et al. 1996 Fracture after cardiac Transplantation: a prospective longitudinal study . *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1740-46.

244. Ramsey- Goldman R, Dunn J E, Dunlop D D, Stuert F P et al. 1999 Icreased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants J Bone Miner Res 14: 456-463
245. Fahrleitner-Pammer A1, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP, Prenner G, Tscheliessnigg KH, Hauge E, Portugaller RH, Dobnig H. Ibandronate Prevents Bone Loss and Reduces Vertebral Fracture Risk in Male Cardiac Transplant Patients: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.J Bone Miner Res 2009;24 (7):1335–44.
246. Meys E, Terreaux-Duvert F, Beaume-Six, Dureau G, Meunier PJ. 1993 Bone lose after cardiac trasplantation: effects of Calcium, Calcidiol and Monofluorophosphate. Osteoporosis Int. 1993; 3:322-329
247. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker J, et alPrevention of Bone Loss in Cardiac Transplant Recipients. .. 1996 ; 61 (10):1495-99
248. Välimäki M J, Kinnunen K, Tähtela R, Löyttyniemi E, Laitinen K, et al.. 1999 A Prospective Study of Bone Lose and Turnover after Cardiac Transplantation: Effect of Calcium Supplementation With or Without Calcitonin. Osteoporos Int 10: 128-136.
249. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Wehr U, Rambeck WA,Siebert U, Uberfuhr P,Angermann CE, Theisen K, Gartner .Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: A prospective,longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol.Transplantation.1999; **68**:523–530.
250. Cremer J, Strüber M, Wagenbreth I, Nischelsky J, Demertzis S, Graeter T et al Progression of Steroid- Associated Osteoporosis after Heart Trasplantation. 1999 Ann Thorac Surg 67:130-3.
251. Shane E, Addesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. N Engl J Med 2004;350(8):767–76.
252. Guo C-Y, Johnson A, Locke TJ, Eastell R. Mechanism of bone loss after cardiac transplantation. Bone 1998;22:267-271.
253. Van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int 2006;79(3):129–37.
254. Kerschhan-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G, Grampp S, Bieglmayer C, Pacher R, Maurer G, Fialka-Moser V, Pietschmann P. Pathogenesis of Bone Loss in Heart Transplant Candidates and Recipients. J Herat Lung Transplant 2003;22:843-850
255. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Freund j, Eismen JA. Bone loss alter cardiac transplantation:a prospective study. . J Heart Lung Transplant 1994;13:116-121.

256. Henderson NK, Sambrook PN, Kelly PJ et al. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation [letter]. 1995. *Lancet* 346:905
257. Dalle Carbonare L, Zanatta M, Braga V, Sella S, Vilei MT, Feltrin G, Gambino A, Pepe I, Rossini M, Adami S, Gannini S. Densitometric threshold and vertebral fractures in heart transplant patients. *Transplantation*. 2011;92(1):106-11
258. Farmer CKT, Hampson G, Vaja S et al (2002). Late low dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density without altering renal function:a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 17: S158
- 259.** Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int*. 2014 Jun;27(6):515-29. doi: 10.1111/tri.12309. Epub 2014 Apr 12.
260. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321:1725–1738
261. Sun L, Blair HC, Peng Y, et al. Calcineurin regulates bone formation by the osteoblast. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(47):17130–5.
262. Sun L, Peng Y, Zaidi N, et al. Evidence that calcineurin is required for the genesis of bone resorbing osteoclasts. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(1):F285–91.
263. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF et al. The deleterious effects of long term cyclosporin A, cyclosporin G and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation*, 1994;57:1231–1237
264. Orcel P, Denne MA, de Vernejoul MC. Cyclosporin-A in vitro decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology*. 1991;128:1638–1646
265. Movsowitz C, Epstein S, Fallon Met al. (1988) Cyclosporin A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123:2571–2577
266. Movsowitz C, Schlosberg M, Epstein S, Ismail F, Fallon M 1990. Combined treatment with cyclosporine A and cortisone acetate minimize the adverse bone effects on either agent alone. *J Orthoped Res* 1990;8:635-641.
267. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, et al. The role of testosterone in cyclosporine induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 1997;12(4):607–15.
268. Joffe I, Katz I, Jacobs T et al. (1992) 17 Beta estradiol prevents osteopenia in the oophorectomized rat treated with cyclosporin A. *Endocrinology* 130:1578–1586.

269. Bowman A, Sass D, Marshall I et al. (1995) Raloxifene analog (Ly 117018-HCL) ameliorates cyclosporin A induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 10:350.
270. Stein B, Takizawa M, Katz I et al. (1991) Salmon calcitonin prevents cyclosporin A induced high turnover bone loss. *Endocrinology* 129:92–98
271. Sass DA, Bowman AR, Marshall I et al. (1997) Alendronate prevents cyclosporin-induced osteopenia in the rat. *Bone* 21:65–70
272. Matsunaga T, Shigetomi M, Hashimoto T, Suzuki H, Gondo T, Tanaka H, Sugiyama T. Effects of bisphosphonate treatment on bone repair under immunosuppression using cyclosporine A in adults rats.. *Osteoporos Int* 2007;18:1531-1540.
273. Awumey E, Moonga B, Sodam B et al. (1999) Molecular and functional evidence for calcineurin alpha and beta isoforms in the osteoclasts. Novel insights into the mode of action of cyclosporine A. *Biochem Biophys Res Commun* 254:148–252
274. Buchinsky F, Ma Y, Mann G et al. (1996) T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporine induced osteopenia. *Endocrinology* 59:2278–2285
275. Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001;357(9268):1623.
276. Grotz WH, Munding A, Gugel B, et al. Bone fracture and osteodensitometry with dualenergy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:912–5.
277. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, et al. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995;9(1):20–4.
278. Cueto-Manzano AM, Konel S, Crowley V, et al. Bone histopathology and densitometry. Cueto-Manzano AM, Konel S, Crowley V, et al. Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine A monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients. *Transplantation* 2003;75(12):2053–8.
279. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004;78(8):1233–6.
280. Martinez G, Valero MA, Gomez R, Jodar E, Garcia I, Moreno E, Hawkins F. Effect of steroid withdrawal on bone mass in patients with ortho-topic liver transplantation. *Bone* 1997;20/4S:61
281. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation*. 1997 Feb 15;63(3):380-6.

-
282. Anijar JR, Szejnfeld VL, Almeida DR, Fernández AR, Ferraz MB. Reduce bone mineral density in men after Herat transplantation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(4):413-420.
283. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, et al. Rapid trabecular bone loss after cardiac transplantation using FK506 (tacrolimus)-based immunosuppression. *Transplant Proc* 1998;30(4):1132-1133.
284. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002;73(4):547-52.
285. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002;15(2-3):73-80.
286. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001;68:83-6.
287. Bryer H, Isserow I, Armstrong E, Mann G, Rucinski B, Buchinsky F, Romero D, Epstein S. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporine A induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995;10: 132-138
288. Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, Schiegel VT, Zuhdi N. Loss of vertebral bone density in Herat transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 2;1:1184-1185.
289. Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, Schiegel VT, Pribil A, Zuhdi N. Prevention of loss of vertebral bone density in Herat transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:959-964.
290. Lee AH, Mull RL, Keenan GF et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994;96:35-41
291. Chou NK, Su IC, Kuo HL, et al. Bone mineral density in long-term Chinese heart transplant recipients: a cross-sectional study. *Transplant Proc* 2006;38(7):2141-4.
292. Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, et al. Mechanisms of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporos Int.* 1994; 4:273-6.
293. Berguer DG, Krieg MA, Thiebaud D et al. (1994) Osteoporosis in heart transplant recipients: a longitudinal study. *Transplant Proc* 26:2649-2651.
294. Van Cleemput J, Daenen W, Nijs J et al. Timing and quantification of bone loss in cardiac transplant recipients. *Transplant Int.* 1995;8:196-200

295. Braith RW, Mills RM, Welsch MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1471–1477.
296. Rico H, Revilla M, Hernanadez ER, Villa LF, Del Buergo MA, Alonso AL. Age- and weight- related changes in total body bone mineral in men. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:321.
297. Grampp S, Genant HK, Mathur A, et al. Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997;12:697-711.
298. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL et al. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1992;11:950–958.
299. Glendenning P, Kent GN, Adler BD et al. High prevalence of osteoporosis in cardiac transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1999;50:347–355
300. Höfle G, Saely CH, Tautermann G, Aczél S, Holzmüller, Drexel H. Relationship between various measures of bone mineral density and the prevalence of vertebral fractures in cardiac transplant recipients. *Swiss Med Wkly* 2004;134:215-220.
301. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD et al. (1999) Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 14:456–463
302. Kerschán-Schindl K, Ruzicka M, Mahr S, Paireder M, Krestan C, Gleiss A, Bieglmayer C, Fialka-Moser V, Pacher R, Grimm M, Pietschmann P. Unexpected low incidence of vertebral fractures in heart transplant recipients: analysis of bone turnover. *Transpl Int*. 2008 Mar;21(3):255-62
303. Christ E, Linka A, Junga G, Odermatt M, Steinert H, Kiowski W, Schmid C. Bone density and laboratory parameters of bone metabolism in patients with terminal heart disease. *Schweiz Med Wochenschr*.1996;126(126): 1553-1559.
304. Schleithoff SS, Zittermann A, Stüttgen B, et al. Low serum levels of intact osteocalcin in patients with congestive heart failure. *J Bone Miner Metab* 2003;21:247– 52.
305. Nishio K1, Mukae S, Aoki S, Itoh S, Konno N, Ozawa K, Satoh R, Katagiri T. Congestive heart failure is associated with the rate of bone loss. *J Intern Med*. 2003 Apr;253(4):439-46.
306. Braith RW, Howard C, Fricker FJ, Mitchell M, Edwards DG. Glucocorticoid-induced osteopenia in adolescent heart transplant *J Heart Lung Transplant*. 2000 Sep;19(9):840-5.

-
307. Zittermann A1, Schleithoff SS, Koerfer R. Markers of bone metabolism in congestive heart failure. *Clin Chim Acta*. 2006 Apr;366(1-2):27-36. Epub 2005 Nov 28.
308. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14(8):617–30.
309. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):1919–32.
310. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J Jr, Custódio MR. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Mar;10(1):48-55.
311. Stein, E. M., Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (7):2107–2118.
312. Sambrook P Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1999;65:341–343
313. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A et al. (2000) Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 15:1818–1824
314. Henderson K, Eisman J, Keogh A, McDonald P, Glanville A, Spratt P, Sambrook P Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res*. 2001; 16:565–571
315. Stein EM, Cohen A, Freeby M, Rogers H, Kokolus S, Scott V, et al. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):861–5
316. Krieg M, Seydoux C, Sandini L et al. (2001) Intravenous pamidronate as a treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int* 12:112–116.
317. Shane E, Rodino M, McMahon DJ, Addezzo V, Staron RB, Seibel MJ, et al. Prevention of bone loss after Heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant*. 1998; 17: 1089-96
318. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, Ziegler R, Leidig-Bruckner G Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation *Osteoporos Int*. 2003;14 (1):82-89
319. Cohen A, Addezzo V, McMahon DJ, Staron RB, Pearla Namerow P, Maybaum S, Manzini D, Shane E. Discontinuing Antiresorptive Therapy One Year after Cardiac Transplantation: Effect on Bone Density and Bone Turnover. *Transplantation* 2006;81: 686–691.

320. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C, Rinaldi M, D'Armini A, Goggi C, Aiello M, Viganò M. Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study. *Transplantation* 2003;75(3):330–4.
321. Kapetanakis E I; Antonopoulos AS; Antoniou TA; Theodoraki KA. Zarkalis DA; Sfirakis PD; Chilidou RN; Alivizatos PA. Effect of long-term calcitonin administration on steroid-induced osteoporosis after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:526-32.
322. Fleischer J, Donald J. McMahon, Wylie Hembree, Vicki Addesso, Christopher Longcope, Elizabeth Shane. Serum Testosterone Levels After Cardiac Transplantation (*Transplantation* 2008;85: 834–839).
323. Stief J, Sohn HY, Alt A, Uberfur P, Theisen K, Stemplfle H-U. Role of immunosuppression induced hypogonadism on bone metabolism after cardiac transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1674-1678.
324. Braith RW, Edwards DG. Exercise following heart transplantation. *Sports Med.* 2000;30(3):171-192.
325. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1082–1090.
326. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Lisor CF, Vogel SE, Hill JA, Aranda JM, Jr. . Comparison of calcitonin versus calcitonin resistance exercise as prophylaxis for osteoporosis in heart transplant recipients. *Transplantation* 2006;81(8):1191–5.
327. Braith RW, Conner JA, Fulton MN, Lisor CF, Casey DP. Comparison of Alendronate vs Alendronate Plus Mechanical loading as prophylaxis for osteoporosis in lung transplant recipients: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 132–137.
328. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914.
329. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337(6):382.
330. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
331. Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7(1):59-64

-
332. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a metaanalysis. *JAMA*. 2004; 291:1999.
333. Epstein S, Stuss M. Transplantation osteoporosis. *Endokrynol Pol*. 2011;62 (5):472-85.
334. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1383-9
335. Yong G, Hayes H, O'Driscoll G. Strategy of aggressive steroid weaning and routine alendronate therapy to reduce bone loss after cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:3340
336. Yamani MH, Taylor DO, Czern J, et al. Thymoglobulin induction and steroid avoidance in cardiac transplantation: results of a prospective, randomized, controlled study. *Clin Transplant* 2008; 22: 76
337. Opelz G, Döhler B, Laux G. Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 720.
338. Hofle G, Tautermann G, Saely CH, Drexel H 2004 Sex hormone- binding globulin is negatively correlated with femoral bone-mineral density in male cardiac-transplant recipients. *Wien Klin Wochenschr* 116:170–175.)
339. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, Pandit K, Staron RB, Verna EC, Brown R, Restaino S, Mancini D. Zoledronic acid versus alendronate for the prevention of bone loss after heart or liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4481-90
340. Stein E M., Ortiz D, Jin Z, McMahon D J and Shane E Prevention of Fractures after Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3457–3465

ABREVIATURAS

DE: desviación estándar

DMO: densidad mineral ósea.

Dpyr: desoxipiridinolina

GC: glucocorticoides.

EVOS: European Vertebral Osteoporosis Study

IMC: Índice de masa corporal.

NHANES: National Health and Examination Survey.

NTX: N-telopéptidos aminoterminal del colágeno tipo I

NOF: National Osteoporosis Foundation

NYHA: New York Heart Association.

OPG: osteoprotegerina

PTH: Hormona Paratiroidea

Pyr: Piridinolina

WHO/OMS: organización mundial de la salud

Este trabajo ha dado lugar a la siguiente publicación:

Bone loss after heart transplant: effect of alendronate, etidronate, calcitonin and calcium plus vitamin D3. Lourdes Gil Fraguas, S. Guadalix, G. Martínez, E. Jodar, J. Vara, A. Gómez-Sánchez, J. Delgado, J. de la Cruz, D. Lora y F. Hawkins. Progress in transplantation. 2012; 22, (3) 237-43